

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 018711

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2013.10.30

(21) Номер заявки
201001256

(22) Дата подачи заявки
2009.02.04

(51) Int. Cl. C07D 498/10 (2006.01)
A61K 31/357 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 11/08 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ДИАЗАСПИРО[5.5]УНДЕКАНА В КАЧЕСТВЕ АНТАГОНИСТОВ МУСКАРИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ И АГОНИСТОВ БЕТА-АДРЕНорецепторов для ПРИМЕНЕНИЯ в ЛЕЧЕНИИ ЛЕГОЧНЫХ РАССТРОЙСТВ

(31) 0802192.5; 0822437.0

(32) 2008.02.06; 2008.12.09

(33) GB

(43) 2011.02.28

(86) PCT/GB2009/000298

(87) WO 2009/098448 2009.08.13

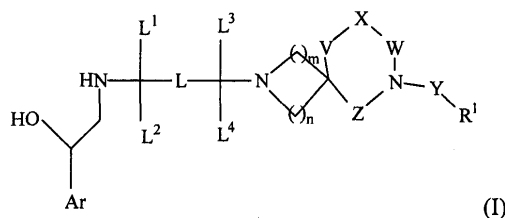
(56) WO-A-2007102771

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE);
ПУЛМАДЖИН ТЕРАПЕУТИКС
(СИНЕРДЖИ) ЛИМИТЕД (GB)

(72) Изобретатель:
Алькараз Лилиан, Бэйли Эндрю, Булл
Ричард Джеймс, Джонсон Тимоти,
Киндон Николас Дэвид, Листер
Эндрю Стюарт, Роббинс Эндрю
Джеймс, Стокс Майкл Джон, Теобальд
Барри Джон (GB)

(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Борисова Е.Н. (RU)

(57) Производные диазаспиرو[5.5]ундекана и родственные соединения в качестве антагонистов мускариновых рецепторов и агонистов бета-адренорецепторов для применения в лечении легочных расстройств.



018711 B1

018711 B1

Настоящее изобретение относится к спироциклическим амидным производным, к способу их получения, к фармацевтическим композициям, содержащим их, к способу получения таких фармацевтических композиций, к их применению в терапии и к промежуточным соединениям для применения в их получении.

Первичным лечением ряда легочных расстройств, включая хроническую обструктивную болезнь легких (COPD) и астму, является применение бронходилататоров. Антагонисты мускариновых рецепторов (антихолинергетики) представляют собой бронходилататоры, которые осуществляют свою эффективность путем уменьшения холинергического тонуса блуждающего нерва, основного обратимого компонента сужения дыхательных путей при COPD. Агонисты β -адренорецептора также являются бронходилататорами благодаря их способности функционально антагонизировать бронхосужающие ответы на ряд медиаторов, включая ацетилхолин.

В дополнение к улучшению функции легких эти агенты уменьшают диспноэ (нарушение дыхания), улучшают качество жизни, тренируют толерантность и снижают обострения. Ряд клинических исследований продемонстрировал, что комбинированное введение антихолинергического средства и агониста β_2 -рецептора является более эффективным чем любой из индивидуальных компонентов (van Noord, J.A., Aumann, J.-L., Janssens, E., Smeets, J.J., Verhaert, J., Disse, B., Mueller, A. & Cornelissen, P.J.G., 2005. "Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD", Eur. Respir. J., vol 26, pp 214-222.). Одна молекула, обладающая активностями на мускариновых и β_2 -рецепторах (MABA), может обеспечивать дополнительные преимущества для пациентов с COPD с точки зрения эффективности и профиля побочных эффектов по сравнению с любым единичным агентом. Кроме того, молекула, обладающая двойной активностью, также может обеспечить преимущество с точки зрения удобства применения и соблюдения пациентом режима лечения по сравнению с совместным введением монотерапий. Один агент также может быть полезен с точки зрения перспективы изготовления композиции по сравнению с двумя отдельными соединениями, также демонстрируя эффективность при комбинировании с другим терапевтическим средством, для терапии тройного действия.

В соответствии с первым аспектом изобретения авторами изобретения предложены соединения, выбранные из

дитрифторацетата (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(4-(2-(4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этокси)бензиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она;

дитрифторацетата (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(9-(4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил)нониламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она;

дигидрохлорида (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(4-(2-(4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этокси)фенетиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она;

дитрифторацетата (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(2-(5-(2-(4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этил)тиофен-2-ил)этиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она;

дитрифторацетата (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(4-(2-(4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этил)фенетиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она;

дитрифторацетата (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(3-((4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она;

дитрифторацетата (R)-8-гидрокси-5-(1-гидрокси-2-(3-((4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)хинолин-2(1H)-она;

дитрифторацетата (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(4-(3-(4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил)пропокси)бензиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она;

дитрифторацетата (R)-8-гидрокси-5-(1-гидрокси-2-(3-((4-(5-метилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)хинолин-2(1H)-она;

дитрифторацетата (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(3-(2-(4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этокси)бензиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она;

дитрифторацетата 5-гидрокси-8-(1-гидрокси-2-(3-((4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-она, изомера 1;

дитрифторацетата (R)-5-(2-(3-((4-(5-этилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-она;

дитрифторацетата 5-гидрокси-8-(1-гидрокси-2-(3-((4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-она, изомера 2;

дитрифторацетата (R)-8-гидрокси-5-(1-гидрокси-2-(2-(5-((4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)тиофен-2-ил)этиламино)этил)хинолин-2(1H)-она;

трифторацетата (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(3-((4-(5-метилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она;

дитрифторацетата (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(4-((4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она;

дитрифторацетата (R)-8-гидрокси-5-(1-гидрокси-2-(4-((4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)хинолин-2(1H)-она;

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

(R)-7-(2-(4-(2-(4-(2-трет-бутилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)эток-
си)бензиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenзо[d]тиазол-2(3H)-она;

(R)-4-гидроксi-7-(1-гидроксi-2-(4-(2-(4-(2-(трифторметил)тиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazас-
спиро[5.5]ундекан-9-ил)этоксi)бензиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она;

(R)-7-(2-(4-(2-(4-(2-циклопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)это-
ксi)бензиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenзо[d]тиазол-2(3H)-она;

(R)-4-гидроксi-7-(1-гидроксi-2-(4-(2-(4-(2-пропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ун-
декан-9-ил)этоксi)бензиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она;

(R)-7-(2-(4-(2-(4-(2-циклобутилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)это-
ксi)бензиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenзо[d]тиазол-2(3H)-она;

(R)-7-(2-(4-(2-(4-(2-циклопентилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)это-
ксi)бензиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenзо[d]тиазол-2(3H)-она;

(R)-7-(2-(4-(2-(4-(4,5-диметилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)это-
ксi)бензиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenзо[d]тиазол-2(3H)-она;

дитрифторацетата (R)-4-гидроксi-7-(1-гидроксi-2-(2-(5-((4-(5-изопропилтиофен-3-карбонил)-1-
окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)тиофен-3-ил)этиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она;

дитрифторацетата (R)-4-гидроксi-7-(1-гидроксi-2-(3-((4-(2-(пентан-3-ил)тиазол-4-карбонил)-1-
окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она;

(R)-7-(2-(3-((4-(бензофуран-5-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетил-
амино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenзо[d]тиазол-2(3H)-она дитрифторуксусной кислоты;

дитрифторацетата (R)-4-гидроксi-7-(1-гидроксi-2-(3-((4-(5-пропилтиофен-3-карбонил)-1-окса-4,9-
дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)бензо [d]тиазол-2(3H)-она;

дитрифторацетата (R)-4-гидроксi-7-(1-гидроксi-2-(3-((4-(5-изопропилтиофен-2-карбонил)-1-окса-
4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она;

дитрифторацетата (R)-7-(2-(2,3-дифтор-4-(2-(4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-
дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этоксi)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenзо[d]тиазол-2(3H)-
она;

дитрифторацетата (R)-4-гидроксi-7-(1-гидроксi-2-(5-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-
4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-2-(трифторметил)фенетиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она;

дитрифторацетата (R)-7-(2-(3-((2,2-диметил-4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-
дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenзо[d]тиазол-2(3H)-
она;

дитрифторацетата (R)-5-(2-(3-((4-(5-этилтиофен-3-карбонил)-2,2-диметил-1-окса-4,9-дiazаспи-
ро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-она;

дитрифторацетата (R)-8-гидроксi-5-(1-гидроксi-2-(5-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-
4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-2-(трифторметил)фенетиламино)этил)хинолин-2(1H)-она;

дитрифторацетата (R)-8-гидроксi-5-(1-гидроксi-2-(3-((4-(2-(пентан-3-ил)тиазол-4-карбонил)-1-
окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)хинолин-2(1H)-она;

дитрифторацетата (R)-8-гидроксi-5-(1-гидроксi-2-(1-(3-((4-(5-изопропилтиофен-3-карбонил)-1-
окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенил)-2-метилпропан-2-иламино)этил)хинолин-2(1H)-она;

дитрифторацетата 8-гидроксi-5-((R)-1-гидроксi-2-((R)-1-(3-((4-(5-изопропилтиофен-3-карбонил)-1-
окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенил)пропан-2-иламино)этил)хинолин-2(1H)-она;

дитрифторацетата (R)-N-циклогексил-N-(2-(2-гидроксi-2-(4-гидроксi-2-оксо-2,3-дигидробен-
зо[d]тиазол-7-ил)этиламино)этил)-3-(3-((4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]унде-
кан-9-ил)метил)фенэтоксi)пропанамида;

дитрифторацетата (R)-4-гидроксi-7-(1-гидроксi-2-(2-(4-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-
окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)тиофен-2-ил)этиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она;

формиата (R)-4-гидроксi-7-(1-гидроксi-2-(9-(4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-
дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-3,3-диметилнониламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она;

формиата (R)-4-гидроксi-7-(1-гидроксi-2-(10-(4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-
дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)декан-2-иламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она;

формиата (R)-4-гидроксi-7-(1-гидроксi-2-(4-(3-(4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-
дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)пропилтио)бутиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она;

формиата 4-гидроксi-7-((1R)-1-гидроксi-2-(4-(3-(4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-
дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)пропилсульфинил)бутиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она;

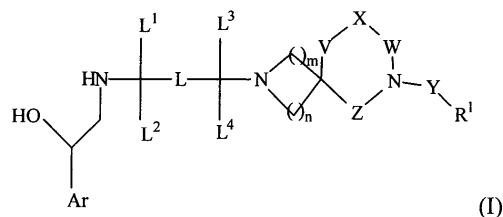
формиата 4-гидроксi-7-((1R)-1-гидроксi-2-(9-(4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-
дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-2-метилнониламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она;

формиата (R)-4-гидроксi-7-(1-гидроксi-2-(7-(4-(5-изопропилтиофен-3-карбонил)-1-окса-4,9-
дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)гептиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она;

формиата (R)-4-гидроксi-7-(1-гидроксi-2-(9-(4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-
дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-4,4-диметилнониламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она,

и их фармацевтически приемлемых солей,

которые можно представить в виде общей структурной формулы I



(I)

где Ar представляет собой группу, связывающую β-адренорецептор;

L представляет собой линкер, содержащий прямую или разветвленную гидрокарбильную цепь длиной вплоть до 15 атомов углерода;

где вплоть до трех атомов углерода в цепи возможно замещены заместителями в количестве вплоть до четырех, независимо выбранными из галогена, $S(O)_{0-2}R^{56}$, $NR^{57}R^{58}$, $S(O)_2NR^{59}R^{60}$, $C(O)NR^{61}R^{62}$, $C(O)OR^{63}$, $NR^{64}S(O)_2R^{65}$, $NR^{66}C(O)R^{67}$, $NR^{68}C(O)OR^{69}$, $NR^{70}C(O)NR^{71}R^{72}$, OR^{73} , C_{1-6} алкила и C_{3-6} циклоалкила, и где C_{1-6} алкил и C_{3-6} циклоалкил возможно могут быть замещены заместителями в количестве вплоть до трех, независимо выбранными из галогена, гидроксидов и C_{1-6} алкокси;

где вплоть до пяти атомов углерода в цепи могут быть замещены группами, независимо выбранными из O, NR^{45} , S, $S(O)$, $S(O)_2$, $C(O)O$, $OC(O)$, $NR^{46}C(O)$, $C(O)NR^{47}$, $NR^{48}S(O)_2$, $S(O)_2NR^{49}$, $NR^{50}C(O)NR^{51}$, $NR^{52}S(O)_2NR^{53}$, $OC(O)NR^{54}$, $NR^{55}C(O)O$, при условии, что любые такие группы в цепи разделены по меньшей мере 2 атомами углерода; и

где вплоть до шести атомов углерода в цепи могут образовывать часть моно- или бициклического алифатического, гетероалифатического, ароматического или гетероароматического кольца, содержащего вплоть до четырех гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, где указанное кольцо содержит вплоть до 10 кольцевых атомов, и где кольцо возможно замещено заместителями в количестве вплоть до трех, независимо выбранными из галогена, $S(O)_{0-2}R^{56}$, $NR^{57}R^{58}$, $S(O)_2NR^{59}R^{60}$, $C(O)NR^{61}R^{62}$, $C(O)OR^{63}$, $NR^{64}S(O)_2R^{65}$, $NR^{66}C(O)R^{67}$, $NR^{68}C(O)OR^{69}$, $NR^{70}C(O)NR^{71}R^{72}$, OR^{73} , C_{1-6} алкила и C_{3-6} циклоалкила, и где C_{1-6} алил и C_{3-6} циклоалкил возможно могут быть замещены заместителями в количестве вплоть до трех, независимо выбранными из галогена, гидроксидов и C_{1-6} алкокси;

и цепь может содержать вплоть до трех таких колец, каждое из которых выбрано независимо;

где каждый из R^{56} , R^{65} и R^{69} независимо представляет собой C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил, где C_{1-6} алкил и C_{3-6} циклоалкил возможно могут быть замещены заместителями в количестве вплоть до трех, независимо выбранными из галогена, гидроксидов, C_{1-6} алкокси; и

каждый из R^{45} , R^{46} , R^{47} , R^{48} , R^{49} , R^{50} , R^{51} , R^{52} , R^{53} , R^{54} , R^{55} , R^{57} , R^{58} , R^{59} , R^{60} , R^{61} , R^{62} , R^{63} , R^{64} , R^{66} , R^{67} , R^{68} , R^{70} , R^{71} , R^{72} и R^{73} независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил, где C_{1-6} алкил и C_{3-6} циклоалкил возможно могут быть замещены заместителями в количестве вплоть до трех, независимо выбранными из галогена, гидроксидов, C_{1-6} алкокси; или любые из R^{57} и R^{58} , R^{59} и R^{60} , R^{61} и R^{62} или R^{71} и R^{72} , вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, могут образовывать 4-8-членное алифатическое гетероциклическое кольцо, где гетероциклическое кольцо может содержать гетероатомы в количестве вплоть до трех, независимо выбранные из N, O и S, где кольцо возможно может быть замещено заместителями вплоть до трех, независимо выбранными из галогена, гидроксидов, C_{1-6} алкила или C_{3-6} циклоалкила, где C_{1-6} алил и C_{3-6} циклоалкил возможно могут быть замещены заместителями в количестве вплоть до трех, независимо выбранными из галогена, гидроксидов и C_{1-6} алкокси; и

где цепь может дополнительно содержать вплоть до трех углерод-углеродных двойных связей;

где цепь может дополнительно содержать вплоть до трех углерод-углеродных тройных связей;

L^1 и L^2 независимо представляют собой водород, C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил;

L^3 и L^4 независимо представляют собой водород, C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил, где C_{1-6} алкил и C_{3-6} циклоалкил возможно могут быть замещены заместителями в количестве вплоть до трех, независимо выбранными из галогена, гидроксидов и C_{1-6} алкокси;

кроме того L^1 и/или L^3 могут быть связаны с атомами углерода гидрокарбильной цепи в линкере L с образованием алифатических колец из вплоть до 6 кольцевых атомов, где каждое кольцо может содержать вплоть до трех гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S;

R^1 представляет собой фенильное кольцо, 4-8-членное гетероалифатическое кольцо, 3-8-членное алифатическое кольцо или 5-6-членное гетероарильное кольцо, каждое из которых имеет вплоть до четырех гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, где каждое кольцо возможно может быть замещено заместителями в количестве вплоть до трех, независимо выбранными из галогена, циано, нитро, SH, $S(O)_{0-2}R^5$, NR^{67} , $S(O)_2NR^{89}$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)OR^{12}$, $NR^{13}S(O)_2R^{14}$, $NR^{15}C(O)R^{16}$, $NR^{17}C(O)OR^{18}$, $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$, OR^{22} , C_{1-7} алкила или C_{3-8} циклоалкила (где каждый C_{1-7} алкил и C_{3-8} циклоалкил возможно может быть замещен заместителями в количестве вплоть до шести, независимо выбранными из галогена, циано, нитро, SH, $S(O)_{0-2}R^5$, NR^{67} , $S(O)_2NR^{89}$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)OR^{12}$, $NR^{13}S(O)_2R^{14}$, $NR^{15}C(O)R^{16}$, $NR^{17}C(O)OR^{18}$, $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$, OR^{22}), фенильного кольца, 4-8-членного гетероалифатического кольца, 5-6-членного гетероарильного кольца, где каждое кольцо имеет вплоть до четырех гете-

роатомов, независимо выбранных из N, O или S, где каждое из фенильного кольца, 4-8-членного гетероалифатического кольца, 3-8-членного алифатического кольца или 5-6-членного гетероарильного кольца возможно может быть замещено заместителями в количестве вплоть до трех, независимо выбранными из галогена, циано, нитро, SH, $S(O)_{0-2}R^5$, $S(O)_2NR^8R^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)OR^{12}$, OR^{22} , C_{1-6} алкила или C_{3-6} циклоалкила, где C_{1-6} алкил и C_{3-6} циклоалкил возможно могут быть замещены заместителями в количестве вплоть до трех, независимо выбранными из галогена, гидроксила, C_{1-6} алкокси, циано, нитро, NH_2 , групп $NH(C_{1-6}алкил)$ и $N(C_{1-6}алкил)_2$;

или R^1 представляет собой конденсированное алифатическое, конденсированное гетероалифатическое, конденсированное ароматическое или конденсированное гетероарильное кольцо, имеющее вплоть до 10 атомов и имеющее вплоть до четырех гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, где каждое кольцо возможно может быть замещено заместителями в количестве вплоть до трех, независимо выбранными из галогена, циано, нитро, SH, $S(O)_{0-2}R^5$, NR^6R^7 , $S(O)_2NR^8R^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)OR^{12}$, $NR^{13}S(O)_2R^{14}$, $NR^{15}C(O)R^{16}$, $NR^{17}C(O)OR^{18}$, $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$, OR^{22} , C_{1-6} алкила или C_{3-6} циклоалкила, где C_{1-6} алкил и C_{3-6} циклоалкил возможно могут быть замещены заместителями в количестве вплоть до трех, независимо выбранными из галогена, гидроксила, C_{1-6} алкокси, NH_2 , групп $NH(C_{1-6}алкил)$ и $N(C_{1-6}алкил)_2$;

или R^1 дополнительно представляет собой C_{1-6} алкильную цепь, где один или два атома углерода могут быть заменены на O, S или N и

где R^1 может быть замещен C_{1-3} алкильными цепями в количестве вплоть до трех, и две такие цепи могут быть объединены с образованием C_{3-8} циклоалкильной цепи, где C_{1-3} алкильные и C_{3-8} циклоалкильные цепи возможно могут быть замещены заместителями в количестве вплоть до трех, независимо выбранными из галогена, циано, нитро, SH, $S(O)_{0-2}R^5$, NR^6R^7 , $S(O)_2NR^8R^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)OR^{12}$, $NR^{13}S(O)_2R^{14}$, $NR^{15}C(O)R^{16}$, $NR^{17}C(O)OR^{18}$, $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$, OR^{22} , и

где C_{1-6} алкильная цепь дополнительно возможно замещена заместителями в количестве вплоть до трех, независимо выбранными из галогена, циано, нитро, SH, $S(O)_{0-2}R^5$, NR^6R^7 , $S(O)_2NR^8R^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)OR^{12}$, $NR^{13}S(O)_2R^{14}$, $NR^{15}C(O)R^{16}$, $NR^{17}C(O)OR^{18}$, $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$, OR^{22} , фенильного кольца, 4-8-членного гетероалифатического кольца, 3-8-членного алифатического кольца, 5-6-членного гетероарильного кольца, каждое из которых имеет вплоть до четырех гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, и где каждое кольцо возможно замещено заместителями в количестве вплоть до трех, независимо выбранными из галогена, циано, нитро, $S(O)_{0-2}R^5$, $S(O)_2NR^8R^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)OR^{12}$, OR^{22} , C_{1-7} алкила или C_{3-7} циклоалкила (где каждый C_{1-7} алкил и C_{3-7} циклоалкил возможно может быть замещен заместителями в количестве вплоть до шести, независимо выбранными из галогена, циано, нитро, SH, $S(O)_{0-2}R^5$, NR^6R^7 , $S(O)_2NR^8R^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)OR^{12}$, $NR^{13}S(O)_2R^{14}$, $NR^{15}C(O)R^{16}$, $NR^{17}C(O)OR^{18}$, $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$, OR^{22}), фенильного кольца, 4-8-членного гетероалифатического кольца, 3-8-членного алифатического кольца, 5-6-членного гетероарильного кольца, каждое их которых имеет вплоть до четырех гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, где каждое фенильное кольцо, 4-8-членное гетероалифатическое кольцо, 3-8-членное алифатическое кольцо, или 5-6-членное гетероарильное кольцо возможно может быть замещено заместителями в количестве вплоть до трех, независимо выбранными из галогена, циано, нитро, $S(O)_{0-2}R^5$, $S(O)_2NR^8R^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)OR^{12}$, OR^{22} , C_{1-6} алкила или C_{3-6} циклоалкила, где каждый C_{1-6} алкил и C_{3-6} циклоалкил возможно может быть замещен заместителями в количестве вплоть до трех, независимо выбранными из галогена, гидроксила, C_{1-6} алкокси, NH_2 , групп $NH(C_{1-6}алкил)$ и $N(C_{1-6}алкил)_2$;

или C_{1-6} алкильная цепь может быть замещена конденсированным алифатическим, конденсированным гетероалифатическим, конденсированным ароматическим или конденсированным гетероарильным кольцом, содержащим вплоть до 10 атомов и имеющим вплоть до четырех гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, где каждое кольцо возможно может быть замещено заместителями в количестве вплоть до трех, независимо выбранными из галогена, циано, нитро, SH, $S(O)_{0-2}R^5$, NR^6R^7 , $S(O)_2NR^8R^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)OR^{12}$, $NR^{13}S(O)_2R^{14}$, $NR^{15}C(O)R^{16}$, $NR^{17}C(O)OR^{18}$, $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$, OR^{22} , C_{1-6} алкила или C_{3-6} циклоалкила, где C_{1-6} алкил и C_{3-6} циклоалкил возможно могут быть замещены заместителями в количестве вплоть до трех, независимо выбранными из галогена, гидроксила, C_{1-6} алкокси, NH_2 , групп $NH(C_{1-6}алкил)$ и $N(C_{1-6}алкил)_2$;

R^5 , R^{14} и R^{18} независимо представляют собой C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил, где C_{1-6} алкил и C_{3-6} циклоалкил возможно могут быть замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, C_{1-6} алкокси, NH_2 , групп $NH(C_{1-6}алкил)$ и $N(C_{1-6}алкил)_2$; и

каждый из R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{19} , R^{20} , R^{21} и R^{22} независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил, где C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил возможно может быть замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, C_{1-6} алкокси, NH_2 , групп $NH(C_{1-6}алкил)$ и $N(C_{1-6}алкил)_2$; или любые из R^6 и R^7 , R^8 и R^9 , R^{10} и R^{11} , или R^{20} и R^{21} вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, могут образовать 4-8-членное алифатическое гетероциклическое кольцо, где это гетероциклическое кольцо возможно может быть замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, C_{1-6} алкила, C_{1-6} циклоалкила и C_{1-6} алкокси, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} циклоалкил или C_{1-6} алкокси возможно могут быть замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила и C_{1-6} алкокси, NH_2 , групп $NH(C_{1-6}$

алкил) и $N(C_{1-6}\text{алкил})_2$;

X представляет собой O, S, $S(O)_0$ или $CR^{25}R^{26}$;

m равен 0, 1, 2 или 3;

n равен 1, 2, 3 или 4; при условии что сумма m + n больше или равна 2;

o равен 1, 2;

W представляет собой $CR^{27}R^{28}CR^{29}R^{30}$ или $CR^{31}R^{32}CR^{33}R^{34}CR^{35}R^{36}$;

V и Z независимо представляют собой связь, $CR^{37}R^{38}$ или $CR^{39}R^{40}CR^{41}R^{42}$, при условии, что когда X представляет собой любой из O, S, или $S(O)_0$, тогда m, V и Z являются такими, что все гетероатомы в кольцах разделены по меньшей мере двумя атомами углерода (например, когда V представляет собой связь, тогда m не равен O, Z не является связью);

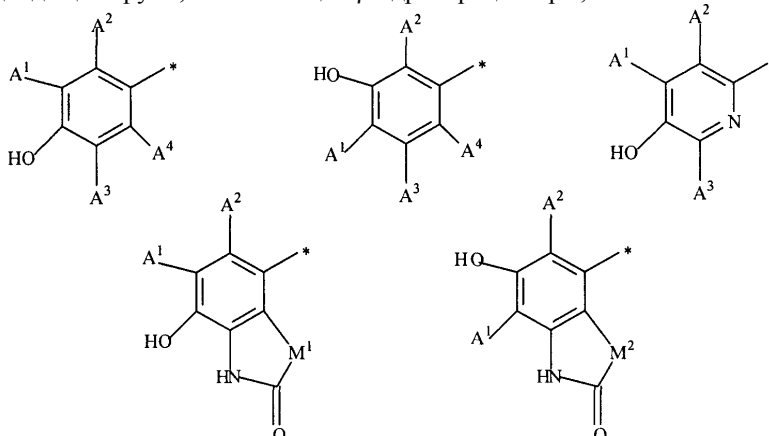
Y представляет собой CO, $CONR^{43}$, SO_2 или SO_2NR^{44} .

каждый из R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{37} , R^{38} , R^{39} , R^{40} , R^{41} , R^{42} независимо представляет собой водород, фтор или C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил; и когда они не являются водородом или фтором, R^{25} и R^{26} , R^{27} и R^{28} , R^{29} и R^{30} , R^{31} и R^{32} , R^{33} и R^{34} , R^{35} и R^{36} , R^{37} и R^{38} , R^{39} и R^{40} , или R^{41} и R^{42} вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, могут дополнительно образовывать 3-6-членное алифатическое кольцо;

каждый из R^{43} и R^{44} независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил и его фармацевтически приемлемые соли.

Под "группой, связывающей β -адренорецептор", авторы изобретения подразумевают группу, способную связывать β -адренергический рецептор; так как, например, описано в обзорной статье " β -adrenergic receptors in Comprehensive Medicinal Chemistry, 1990, B.E. Main, p187 (Pergamon Press). Такие группы также известны из, например, WO/2005092841, US/20050215542, WO/2005070872, WO/2006023460, WO/2006051373, WO/2006087315, WO/2006032627.

Примеры подходящих групп, связывающих β -адренорецепторы, включают



M^1 представляет собой S, C(O), NA^5 , CA^6A^7 , CH_2CH_2 , $CH=CH$, CH_2O или OCH_2 ;

M^2 представляет собой S, C(O), NA^5 , CA^6A^7 , CH_2CH_2 , $CH=CH$, CH_2O или OCH_2 ;

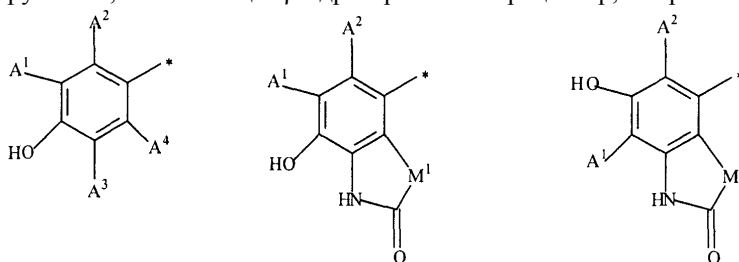
A^1 , A^2 , A^3 и A^4 независимо представляют собой водород, галоген, трифторметил, циано, карбокси, гидроксид, нитро, $S(O)_2A^8$, $NA^9S(O)_2A^{10}$, $C(O)NA^{11}A^{12}$, $NA^{13}C(O)A^{14}$, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, $C(O)(C_{1-6}$ алкил) или $C(O)OC_{1-6}$ алкил;

A^3 также может представлять собой CH_2OH , $NHCHO$, $NHS(O)_2NA^{15}A^{16}$ или $NHSO_2A^{17}$;

A^5 , A^6 , A^7 , A^9 , A^{11} , A^{12} , A^{13} , A^{14} , A^{15} или A^{16} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил;

A^8 , A^{10} и A^{17} независимо представляют собой C_{1-6} алкил.

Более удобна группа Ag, связывающая β -адренергический рецептор, выбрана из



где M^1 представляет собой S, $CH=CH$, CH_2O или OCH_2 ;

M^2 представляет собой S, $CH=CH$, CH_2O или OCH_2 ;

A^1 , A^2 , и A^4 независимо представляют собой водород, галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси;

A^3 также может представлять собой CH_2OH , $NHCHO$, $NHS(O)_2NA^{15}A^{16}$ или $NHSO_2A^{17}$;

A^5 или A^{16} независимо выбраны из водорода, C_{1-6} алкила или C_{3-6} циклоалкила;

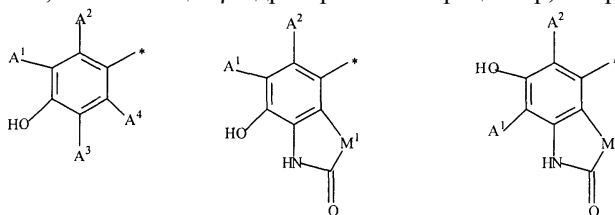
A^{17} представляет собой C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил.

Примеры C_{1-6} алкила включают C_{1-4} алкил и C_{1-2} алкил.

Примеры C_{3-6} циклоалкила включают C_{3-5} циклоалкил и C_{3-6} циклоалкил.

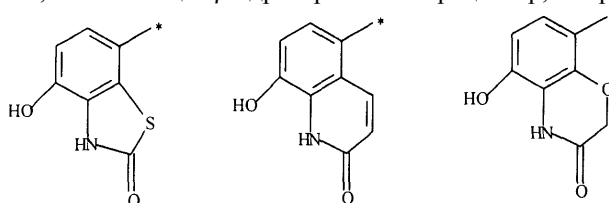
Примеры C_{1-6} алкокси включают C_{1-4} алкокси и C_{1-2} алкокси.

Более удобно группа Ag , связывающая β -адренергический рецептор, выбрана из



где все из A^1 , A^2 и A^4 представляют собой водород, A^3 представляет собой CH_2OH , $NHCHO$, M^1 представляет собой S , $CH=CH$ или OCH_2 ; M^2 представляет собой S , $CH=CH$ или OCH_2 .

Более удобно группа Ag , связывающая β -адренергический рецептор, выбрана из



Удобно L представляет собой линкер, содержащий прямую или разветвленную гидрокарбильную цепь из атомов углерода в количестве вплоть до 12, или атомов углерода в количестве вплоть до 10, или атомов углерода в количестве вплоть до 8;

где вплоть до двух атомов углерода в цепи возможно замещены заместителями в количестве вплоть до четырех, независимо выбранными из галогена, $S(O)_{0-2}R^{56}$, $NR^{57}R^{58}$, $S(O)_2NR^{59}R^{60}$, $C(O)NR^{61}R^{62}$, $C(O)OR^{63}$, $NR^{64}S(O)_2R^{65}$, $NR^{66}C(O)R^{67}$, $NR^{68}C(O)OR^{69}$, $NR^{70}C(O)NR^{71}R^{72}$, OR^{73} , C_{1-6} алкила и C_{3-6} циклоалкила, и где C_{1-6} алкил и C_{3-6} циклоалкил возможно могут быть замещены заместителями в количестве вплоть до трех, независимо выбранными из галогена, гидроксидила и C_{1-6} алкокси.

Вплоть до двух атомов углерода в цепи удобно могут быть заменены группами, независимо выбранными из O , NR^{45} , S , $S(O)$, $S(O)_2$, $C(O)O$, $OC(O)$, $NR^{46}C(O)$, $C(O)NR^{47}$, $NR^{48}S(O)_2$, $S(O)_2NR^{49}$, $NR^{50}C(O)NR^{51}$, $NR^{52}S(O)_2NR^{53}$; или независимо выбранными из O , S , $S(O)$, $S(O)_2$, $NR^{46}C(O)$, $C(O)NR^{47}$; при условии, что в каждом случае любые такие группы в цепи разделены по меньшей мере 2 атомами углерода.

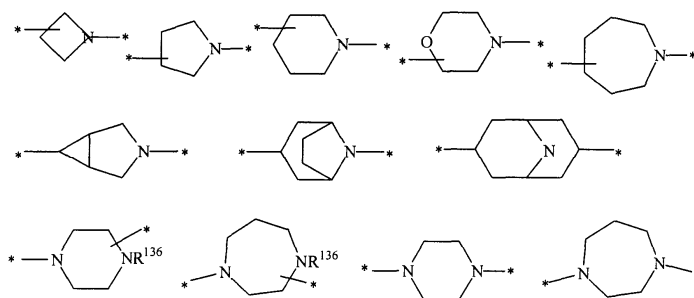
Вплоть до четырех атомов углерода в цепи удобно могут образовывать часть моно- или бициклического алифатического, гетероалифатического, ароматического или гетероароматического кольца, имеющего вплоть до трех гетероатомов, независимо выбранных из N , O или S , где указанное кольцо содержит вплоть до 10 кольцевых атомов, и где это кольцо возможно замещено заместителями в количестве вплоть до трех, независимо выбранными из галогена, $S(O)_{0-2}R^{56}$, $NR^{57}R^{58}$, $S(O)_2NR^{59}R^{60}$, $C(O)NR^{61}R^{62}$, $C(O)OR^{63}$, $NR^{64}S(O)_2R^{65}$, $NR^{66}C(O)R^{67}$, $NR^{68}C(O)OR^{69}$, $NR^{70}C(O)NR^{71}R^{72}$, OR , C_{1-6} алкила и C_{3-6} циклоалкила, и где C_{1-6} алкил и C_{3-6} циклоалкил возможно могут быть замещены заместителями в количестве вплоть до трех, независимо выбранными из галогена, гидроксидила и C_{1-6} алкокси.

Удобно цепь может содержать вплоть до двух колец, или одно из таких колец, каждое из которых выбрано независимо;

Удобно R^{56} , R^{65} и R^{69} каждый независимо представляют собой C_{1-4} алкил или C_{3-6} циклоалкил, где C_{1-4} алкил и C_{3-6} циклоалкил возможно могут быть замещены заместителями в количестве вплоть до трех, независимо выбранными из галогена, гидроксидила, C_{1-4} алкокси; и

удобно каждый из R^{45} , R^{46} , R^{47} , R^{48} , R^{49} , R^{50} , R^{51} , R^{52} , R^{53} , R^{54} , R^{55} , R^{57} , R^{58} , R^{59} , R^{60} , R^{61} , R^{62} , R^{63} , R^{64} , R^{66} , R^{67} , R^{68} , R^{70} , R^{71} , R^{72} и R^{73} независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил или C_{3-6} циклоалкил, где C_{1-4} алкил и C_{3-6} циклоалкил возможно может быть замещен заместителями в количестве вплоть до трех, независимо выбранными из галогена, гидроксидила, C_{1-4} алкокси; или любые из R^{57} и R^{58} , R^{59} и R^{60} , R^{61} и R^{62} или R^{71} и R^{72} , вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, могут образовать 4-8-членное алифатическое гетероциклическое кольцо, где гетероциклическое кольцо возможно может быть замещено заместителями в количестве вплоть до трех, независимо выбранными из галогена, гидроксидила и C_{1-4} алкила или C_{3-6} циклоалкила, где C_{1-4} алкил и C_{3-6} циклоалкил возможно может быть замещен заместителями в количестве вплоть до трех, независимо выбранными из галогена, гидроксидила и C_{1-4} алкокси;

Примеры подходящих кольцевых систем, которые могут быть представлены как часть гидрокарбильного линкера включают



где гетероциклическое кольцо является незамещенным или замещено 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила (возможно замещенного OR^{121} , $NR^{122}R^{123}$ или $NR^{124}C(O)R^{125}$), OR^{126} , $NR^{127}R^{128}$, $C(O)NR^{129}R^{130}$, $NR^{131}C(O)R^{132}$, CN , $S(O)_2R^{133}$ или $S(O)_2NR^{134}R^{135}$;

R^{133} представляет собой C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил, где C_{1-6} алкил и C_{3-6} циклоалкил возможно могут быть замещены заместителями в количестве вплоть до трех, независимо выбранных из галогена, гидроксила, C_{1-6} алкокси; и

каждый из R^{121} , R^{122} , R^{123} , R^{124} , R^{125} , R^{126} , R^{127} , R^{128} , R^{129} , R^{130} , R^{131} , R^{132} , R^{134} , R^{135} и R^{136} независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил, где C_{1-6} алкил и C_{3-6} циклоалкил возможно могут быть замещены заместителями в количестве вплоть до трех, независимо выбранными из галогена, гидроксила, C_{1-6} алкокси; или любые из R^{122} и R^{123} , R^{127} и R^{128} , R^{129} и R^{130} , или R^{134} и R^{135} , вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, могут образовать 4-8-членное алифатическое гетероциклическое кольцо, где гетероциклическое кольцо возможно может быть замещено заместителями в количестве вплоть до трех, независимо выбранными из галогена, гидроксила, C_{1-6} алкила или C_{3-6} циклоалкила, где C_{1-6} алкил и C_{3-6} циклоалкил возможно могут быть замещены заместителями в количестве вплоть до трех, независимо выбранными из галогена и гидроксила;

Удобно цепь может дополнительно содержать вплоть до двух углерод-углеродных двойных связей или одну углерод-углеродную двойную связь.

Удобно цепь может дополнительно содержать вплоть до двух углерод-углеродных тройных связей или одну углерод-углеродную тройную связь.

Удобно каждый из L^1 , L^2 , L^3 и L^4 независимо представляет собой водород, группу C_{1-4} алкил или C_{3-6} циклоалкил, где C_{1-4} алкил и C_{3-6} циклоалкил возможно может быть замещен заместителями в количестве вплоть до трех, независимо выбранными из галогена и гидроксила; кроме того L^1 и/или L^3 может быть связан(ы) с углеродным атомом гидрокарбильной цепи в линкере L с образованием алифатического кольца из кольцевых атомов в количестве вплоть до 6, где кольцо может содержать вплоть до двух гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S.

Когда четыре атома углерода в цепи образуют часть моно- или бициклического алифатического, гетероалифатического, ароматического или гетероароматического кольца, имеющего вплоть до трех гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, где указанное кольцо может, если кольцевая система алифатическая, содержать вплоть до 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4 или 3 кольцевых атомов; если кольцевая система ароматическая, тогда оно может содержать 10, 9, 6 или 5 кольцевых атомов; каждый из которых выбран независимо;

R^1 представляет собой фенильное кольцо или 5-6-членное гетероарильное кольцо, где каждое имеет вплоть до трех гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, или R^1 представляет собой конденсированное алифатическое, конденсированное гетероалифатическое, конденсированное ароматическое или конденсированное гетероарильное кольцо из вплоть до 10 атомов и имеет вплоть до трех гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S,

где каждое кольцо возможно может быть замещено заместителями в количестве вплоть до трех, независимо выбранными из галогена, циано, нитро, SH , $S(O)_{0-2}R^5$, NR^6R^7 , $S(O)_2NR^8R^9$, $C(O)NR^{10}R^n$, $C(O)OR^{12}$, $NR^{13}S(O)_2R^{14}$, $NR^{15}C(O)R^{16}$, $NR^{17}C(O)OR^{18}$, $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$, OR^{22} , C_{1-7} алкила или C_{3-8} циклоалкила (где каждый C_{1-7} алкил и C_{3-8} циклоалкил возможно может быть замещен заместителями в количестве вплоть до шести, независимо выбранными из галогена, циано, нитро, SH , $S(O)_{0-2}R^5$, NR^6R^7 , $S(O)_2NR^8R^9$, $C(O)NR^{10}R^n$, $C(O)OR^{12}$, $NR^{13}S(O)_2R^{14}$, $NR^{15}C(O)R^{16}$, $NR^{17}C(O)OR^{18}$, $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$, OR^{22}), фенильного кольца, возможно замещенного заместителями в количестве вплоть до трех, независимо выбранными из галогена, циано, нитро, SH , $S(O)_{0-2}R^5$, $S(O)_2NR^8R^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)OR^{12}$, OR^{22} , C_{1-6} алкила или C_{3-6} циклоалкила, где C_{1-6} алкил и C_{3-6} циклоалкил возможно могут быть замещены заместителями в количестве вплоть до трех, независимо выбранными из галогена, гидроксила, C_{1-6} алкокси, циано, нитро, NH_2 , групп $NH(C_{1-6}алкил)$ и $N(C_{1-6}алкил)_2$;

R^5 , R^{14} и R^{18} представляют собой C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил, возможно замещенный заместителями в количестве вплоть до трех, независимо выбранными из галогена, гидроксил или C_{1-6} алкокси;

каждый из R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{22} независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил, где C_{1-6} алкил и C_{3-6} циклоалкил возможно могут быть замещены заместителями в количестве

вплоть до трех, независимо выбранными из галогена, гидроксила, C_{1-6} алкокси; или любой R^8 и R^9 , или R^{10} и R^{11} , вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, могут образовать 4-6-членное алифатическое гетероциклическое кольцо, где гетероциклическое кольцо возможно может быть замещено заместителями в количестве вплоть до трех, независимо выбранными из галогена, гидроксила, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} алкила;

X представляет собой O, S или $S(O)_2$.

m равен 0, 1, 2 или 3;

n равен 1, 2 или 3;

W представляет собой $CR^{27}R^{28}CR^{29}R^{30}$ или $CR^{31}R^{32}CR^{33}R^{34}CR^{35}R^{36}$.

V и Z независимо представляют собой связь, $CR^{37}R^{38}$ или $CR^{39}R^{40}CR^{41}R^{42}$.

Когда X представляет собой либо O, S или $S(O)_2$, тогда m, V и Z являются такими, что все гетероатомы в кольце разделены по меньшей мере двумя атомами углерода (например, когда V представляет собой связь, тогда m не равен 0, Z не является связью).

Y представляет собой CO , $CONR^{43}$, SO_2 ;

каждый из R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{37} , R^{38} , R^{39} , R^{40} , R^{41} и R^{42} независимо представляет собой водород, фтор, C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил.

Когда они не являются водородом или фтором, R^{27} и R^{28} , R^{29} и R^{30} , R^{31} и R^{32} , R^{33} и R^{34} , R^{35} и R^{36} , R^{37} и R^{38} , R^{39} и R^{40} , или R^{41} и R^{42} , вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, могут образовать 3-6-членное алифатическое кольцо; и

каждый R^{43} независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил

Более удобно

L представляет собой линкер, содержащий прямую или разветвленную гидрокарбильную цепь из вплоть до 8 атомов углерода, например вплоть до 7, 6, 5 или 4 атомов углерода. Примеры такой цепи включают цепи из 4-7, 4-6, 4-5, 5-7, 6-7 и 5-6 атомов углерода.

L представляет собой C_{4-8} алкильную цепь, возможно замещенную группами фтор или метил в количестве вплоть до четырех (например вплоть до трех, двумя или одной);

Удобно вплоть до двух атомов углерода в цепи могут быть заменены группами, независимо выбранными из O, S, $S(O)_2$, $NR^{46}C(O)$, $C(O)NR^{47}$, $NR^{48}S(O)_2$, $S(O)_2NR^{49}$, при условии, что в каждом случае любые такие группы в цепи разделены по меньшей мере 2 атомами углерода;

Удобно вплоть до четырех атомов углерода, например вплоть до трех или вплоть до двух атомов углерода в цепи могут образовать часть моно- или бициклического ароматического или гетероароматического кольца, имеющего вплоть до трех гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, где указанное кольцо содержит вплоть до 10 кольцевых атомов, и где это кольцо возможно замещено заместителями в количестве вплоть до трех, независимо выбранными из галогена, $S(O)_{0-2}R^{56}$, $S(O)_2NR^{59}R^{60}$, $C(O)NR^{61}R^{62}$, OR^{73} , C_{1-6} алкила и C_{3-6} циклоалкила, и где C_{1-6} алкил и C_{3-6} циклоалкил возможно могут быть замещены заместителями в количестве вплоть до трех, независимо выбранными из галогена, гидроксила и C_{1-6} алкокси;

Удобно цепь может содержать одно такое кольцо;

Удобно R^{56} представляет собой C_{1-4} алкил или C_{3-6} циклоалкил, где C_{1-4} алкил и C_{3-6} циклоалкил возможно может быть замещен заместителями в количестве вплоть до трех, независимо выбранными из галогена, гидроксила, C_{1-4} алкокси; и

Удобно каждый из R^{46} , R^{47} , R^{48} , R^{49} , R^{59} , R^{60} , R^{61} , R^{62} и R^{73} независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил или C_{3-6} циклоалкил, где C_{1-4} алкил и C_{3-6} циклоалкил возможно может быть замещен заместителями в количестве вплоть до трех, независимо выбранными из галогена, гидроксила, C_{1-4} алкокси; или любой R^{59} и R^{60} , или R^{61} и R^{62} , вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, могут образовать 4-6-членное алифатическое гетероциклическое кольцо, где гетероциклическое кольцо возможно может быть замещено заместителями в количестве вплоть до двух, независимо выбранными из галогена, гидроксила и C_{1-4} алкила или C_{3-6} циклоалкила, где C_{1-4} алкил и C_{3-6} циклоалкил возможно может быть замещен одним заместителем, независимо выбранным из галогена, гидроксила и C_{1-4} алкокси;

L^1 , L^2 , L^3 и L^4 независимо представляют собой водород или метил;

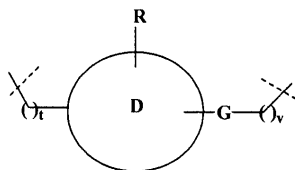
R^1 представляет собой фенил или 5-6-членное гетероарильное кольцо, имеющее вплоть до трех гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, где каждое кольцо возможно может быть замещено заместителями в количестве вплоть до трех, независимо выбранными из галогена, циано, нитро, $C(O)OR^{12}$, OR^{22} , C_{1-7} алкила или C_{3-8} циклоалкила, где C_{1-7} алкил и C_{3-8} циклоалкил возможно могут быть замещены заместителями в количестве вплоть до трех, независимо выбранными из галогена, циано, гидроксила или C_{1-3} алкокси;

или R^1 представляет собой конденсированное ароматическое или конденсированное гетероарильное кольцо из вплоть до 10 атомов, имеющее вплоть до трех гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, где каждое кольцо возможно может быть замещено заместителями в количестве вплоть до трех, независимо выбранными из галогена, циано, нитро, $C(O)OR^{12}$, OR^{22} , C_{1-6} алкила или C_{3-6} циклоалкила, где C_{1-6} алкил и C_{3-6} циклоалкил возможно может быть замещен заместителями в количестве вплоть до трех, независимо выбранными из галогена, циано, гидроксила или C_{1-3} алкокси; каждый R^{12} и R^{22} независимо

представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил, где C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил возможно может быть замещен одним заместителем, выбранным из галогена, гидроксильной или C_{1-3} алкокси;

Более подходящие заместители кольца включают галоген, например фтор и например хлор.

Более удобно радикал -L- представляет собой



где кольцо D представляет собой фенильное, тиофеновое, фурановое или тиазольное кольцо;

R представляет собой вплоть до трех кольцевых заместителей, где каждый независимо выбран из H, F, Cl, C_{1-4} алкила и CF_3 ;

t равен 0 или 1;

G представляет собой O, $CR^{43}R^{44}$ или S; когда G представляет собой O или S, тогда v равен 1 или 2; когда G представляет собой C, тогда v равен 0, 1 или 2, и где радикал -L- присоединен к соседним атомам в любой ориентации.

Более удобно радикал -L- выбран из групп:

-(фен-1,4-илен)OCH₂-, где фенил возможно замещен 3, 2 или 1 метильными группами;

-(фен-1,4-илен)OCH₂CH₂-;

-CH₂(фен-1,4-илен)OCH₂-, где фенил возможно замещен 3, 2 или 1 Cl или F (выбранными независимо);

-CH₂(фен-1,4-илен)-;

CH₂(фен-1,4-илен)CH₂-;

-(CH₂)₇-;

-CH₂(фен-1,3-илен) - где фенильное кольцо возможно замещено C_{1-3} алкилом, F, Cl и CF_3 (выбраны независимо) в количестве вплоть до трех;

-CH₂(тиен-2,5-илен)CH₂-;

-CH₂(тиен-2,5-илен)-;

-CH₂(тиен-3,5-илен)-;

-CH₂(тиен-2,4-илен)-;

-CH₂O(фен-1,3-илен)- и

-CH₂S(фен-1,3-илен)-.

дополнительные подходящие линкеры включают:

-(нафт-1,5-илен)-C(CH₃)₂-(фенил-1,3-илен)-

-(фен-1,3-илен)OCH₂CH₂-

-(фен-1,3-илен)

-C(CH₃)₂-(CH₂)₄

-C(CH₃)₂-(CH₂)₆-

-CH₂(фен-1,3-илен)OCH₂-;

-CH₂S(CH₂)₅-;

Каждый из указанных выше линкеров, взятый отдельно, представляет собой независимый аспект изобретения.

Более удобно радикал -L- выбран из групп:

-CH₂(тиен-2,5-илен)-;

-CH₂(фен-1,3-илен)-, где фенил может быть монозамещен F;

-CH₂(тиен-2,4-илен)- и

-CH₂(тиен-3,5-илен)-;

более удобно L^1 , L^2 , L^3 и L^4 представляют собой H.

Более удобно R^1 выбран из одного из индивидуальных радикалов, как представлено в примерах здесь ниже.

X представляет собой O или S.

m равен 1 или 2;

n равен 1 или 2;

W представляет собой $CR^{27}R^{28}CR^{29}R^{30}$ или $CR^{31}R^{32}CR^{33}R^{34}CR^{35}R^{36}$.

V и Z независимо представляют собой связь или $CR^{37}R^{38}$.

V и Z являющиеся такими, что все гетероатомы в кольце разделены по меньшей мере двумя атомами углерода (например, когда V представляет собой связь, тогда Z представляет собой $CR^{37}R^{38}$).

Y представляет собой CO, $CONR^{43}$, SO₂; такой как CO или SO₂, например CO.

Каждый из R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{37} и R^{38} независимо представляет собой водород, фтор или C_{1-3} алкил, или C_3 циклоалкил.

Когда они не являются водородом или фтором, R^{27} и R^{28} , R^{29} и R^{30} , R^{31} и R^{32} , R^{33} и R^{34} , R^{35} и R^{36} , или

R^{37} и R^{38} , вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, могут образовать 3-6-членное алифатическое кольцо.

Каждый R^{43} независимо представляет собой водород, или C_{1-3} алкил, или C_3 циклоалкил

Более удобно спироцикл, включенный в бициклическую кольцевую систему, содержащую $-N(^{\wedge})m-C-V-X-W-N(Y-R^1)-Z-(C)-(^{\wedge})n-$, представляет собой спироцикл, где:

(i) m и n равны 2, v представляет собой связь, Z представляет собой CH_2 , X представляет собой O , и W представляет собой CH_2CH_2

(ii) m и n равны 2, v представляет собой связь, Z представляет собой CH_2 , X представляет собой O , и W представляет собой CF_2CH_2

(iii) m и n равны 1, v представляет собой связь, Z представляет собой CH_2 , X представляет собой O , и W представляет собой CH_2CH_2

(iv) m и n равны 2, v представляет собой связь, Z представляет собой CH_2CH_2 , X представляет собой O , и W представляет собой CH_2CH_2

Более удобно спироцикл выбран из (1) и (2) выше.

Более удобно R^1 выбран из тиофена, или тиазола, или бензофурана, каждый из которых возможно замещен одним или двумя заместителями. Один возможный заместитель удобно выбран из H , Cl , F и C_{1-3} алкила. Другой возможный заместитель выбран из метила, этила, пропила, бутила, CF_3 , CH_2CF_3 , $CH(CH_3)_2$, $CH(CH_2CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2$, CH_3 , $CH_2CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, циклопропила, циклобутила и циклопентила;

Каждое типичное соединение по изобретению представляет собой конкретный и независимый аспект изобретения.

Подходящие соединения по изобретению включают соединения из примеров 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 19, 22, 23, 25, 26, 27, 28, 29, 36, 37, 38, 40, 42, 44, 45, 47, 48, 52, 56, 57, 58, 66, 67, 70, 71, 75, 76, 82, 83, 84, 86, 87, 88, 91, 93, 99, 105, 109, 111, 115, 265, 266, 278 и 280.

Подходящие соединения по изобретению включают соединения из примеров 22, 23, 36, 40, 42, 44, 47, 48, 57, 66, 82, 83, 84, 86, 87, 99, 265 и 266.

Подходящие соединения по изобретению включают соединения из примеров 40, 42, 47, 48, 82, 84, 99 и 278.

Следует понимать, что некоторые соединения по настоящему изобретению могут существовать в сольватированной, например гидратированной, а также несольватированной формах. Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все такие сольватированные формы. Некоторые соединения формулы (I) способны существовать в стереоизомерных формах. Следует понимать, что изобретение охватывает все геометрические и оптические изомеры соединений формулы (I) и их смеси, включая рацематы. Таутомеры и их смеси также образуют аспект настоящего изобретения.

Удобно, что хиральный центр при гидроксизамещенном углеродном атоме, соседнем с группой, связывающейся с β -адренорецептором, имеет R -стереохимию.

Также следует понимать, что настоящее изобретение охватывает замену любого четвертичного углерода, более конкретно четвертичного углерода, присутствующего в спироциклической системе, на атом кремния, например, как описано в "Silicon switches of Marketed Drugs: Mini-reviews in Med. Chem.", 2006, 6, 1169-1177.

В контексте данной заявки термин "гетероароматическая" означает группу или часть группы, содержащую возможно замещенные ароматические моноциклические или многоциклические органические группировки из 5-14 кольцевых атомов, предпочтительно из 5-10 кольцевых атомов, где вплоть до четырех кольцевых атомов являются элементами, отличными от углерода, например азотом, кислородом или серой. Примеры таких групп включают группы бензимидазолил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензофуранил, бензотиенил, фурил, имидазолил, индолил, индолизинил, изоксазолил, изохинолинил, изотиазолил, оксазолил, оксадиазолил, пиазинил, пиридазинил, пиазолил, пиридил, пиримидинил, пирролил, хиназолинил, хинолинил, тетразолил, 1,3,4-тиадиазолил, тиазолил, тиенил и триазолил. Гетероарильная группа может быть замещена одной или более группами заместителей. Гетероарильная группа может быть присоединена к остальной части соединения по изобретению посредством любого имеющегося атома углерода или азота.

Термин "алифатическое гетероциклическое кольцо" означает неароматическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. Примеры 4-8-членных алифатических гетероциклических колец в соответствии с настоящим изобретением включают пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, гомопиперазинил, гомопиперидинил и азетидинил.

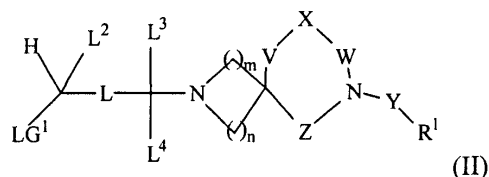
Если не указано иное, в контексте данной заявки алкильные группы и группировки могут представлять собой прямую или разветвленную цепь и включают, например, метил, этил, n -пропил, изопропил, n -бутил, изобутил или трет-бутил. Циклоалкильные группы являются моноциклическими, например циклопентил или циклогексил. Галоген представляет собой, например, фторид, хлорид или бромид.

В контексте данной заявки, когда указано, что группа возможно может быть замещена заместителями в количестве вплоть до трех, эта группа может быть незамещенной или замещенной; когда она замещена, эта группа в общем случае замещена одним, двумя или тремя заместителями. В общем случае

гидроксильные группировки не присоединены к атому углерода, который является соседним с атомом азота, другим атомом кислорода или атомом серы.

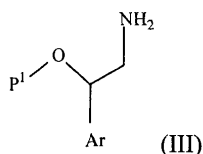
В изобретении дополнительно предложен способ получения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как они определены выше, включающий:

(а) когда L^1 представляет собой водород, взаимодействие соединения формулы (II) или его подходящей соли



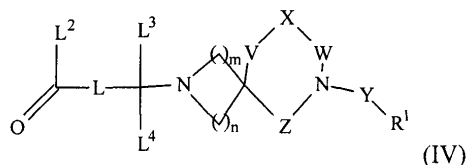
где LG^1 представляет собой уходящую группу (например хлорид, бромид, йодид, метансульфонат или пара-толуолсульфонат) и $L, L^2, L^3, L^4, R^1, m, n, V, W, X, Y$ и Z такие, как они определены в формуле (I),

с соединением формулы (III), или его подходящей солью (например гидробромидом, ацетатом или гидрохлоридом)



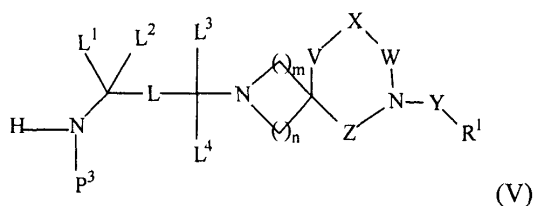
где Ar такой, как он определен в формуле (I), и P^1 представляет собой водород или защитную группу (например трет-бутилдиметилсилил), в присутствии основания (например карбоната калия, триэтиламина или диизопропилэтиламина), с последующим удалением защитной группы (например с использованием комплекса фтористо-водородная кислота-пиридин); или

(б) когда L^1 представляет собой водород, взаимодействие соединения формулы (IV) или его подходящей соли

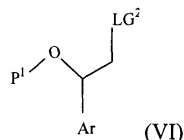


где $L, L^2, L^3, L^4, R^1, m, n, V, W, X, Y$ и Z такие, как они определены в формуле (I), с соединением формулы (III) или его подходящей солью в присутствии подходящего восстановителя (например цианоборгидрида натрия, триацетоксиборгидрида натрия или водорода в присутствии подходящего катализатора - палладия на углероде или оксида платины); или

(в) взаимодействие соединения формулы (V) или его подходящей соли

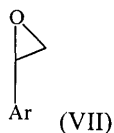


где $L, L^1, L^2, L^3, L^4, R^1, m, n, V, W, X, Y$ и Z такие, как они определены в формуле (I), P^3 представляет собой водород или активирующую группу (например 3-нитрофенилсульфонил), с соединением формулы (VI) или его подходящей солью,

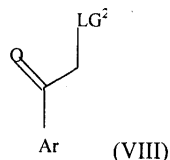


где Ar такой, как он определен в формуле (I), LG^2 представляет собой уходящую группу (например хлорид, бромид, йодид, метансульфонат или пара-толуолсульфонат), и P^1 такой, как он определен в формуле (III), в присутствии основания (например, когда P^3 представляет собой водород, карбонат калия, триэтиламин, диизопропилэтиламин, и, когда P^3 представляет собой 3-нитрофенилсульфонил, гидрид натрия или диизопропиламид лития), с последующим удалением защитной группы (например используя комплекс фтористо-водородная кислота-пиридин, тиофенол, тиоуксусную кислоту); или

с соединением формулы (VII) или его подходящей солью,

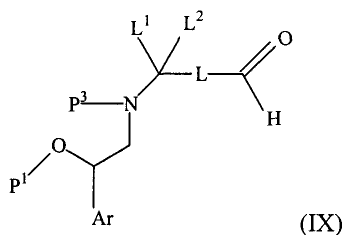


где Ar такой, как он определен в формуле (I), в присутствии основания (например, когда P^3 представляет собой водород, карбонат калия, триэтиламин, диизопропилэтиламин, и когда P^3 представляет собой 3-нитрофенилсульфонил, гидрид натрия или диизопропиламид лития), с последующим удалением защитных групп (например трифторуксусной кислотой, тиофенолом, тиоуксусной кислотой); или с соединением формулы (VIII) или его подходящей солью



где Ar такой, как он определен в формуле (I), LG представляет собой уходящую группу (например хлорид, бромид, йодид, метансульфонат или пара-толуолсульфонат), в присутствии основания (например, когда P^3 представляет собой водород, карбонат калия, триэтиламин, диизопропилэтиламин, и, когда P^3 представляет собой 3-нитрофенилсульфонил, гидрид натрия или лития диизопропиламид), с последующим восстановлением кетона (например используя натрия боргидрид или комплекс боргидрид/хиральный катализатор), с последующим удалением защитной группы (например трифторуксусной кислотой, тиофенолом, тиоуксусной кислотой); или

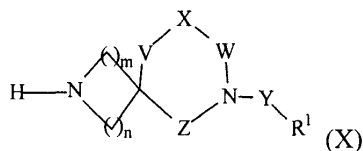
(г) когда каждый из L^3 и L^4 представляет собой водород, взаимодействие соединения формулы (IX) или его подходящей соли



где Ar, L, L^1 и L^2 такие, как они определены в формуле (I),

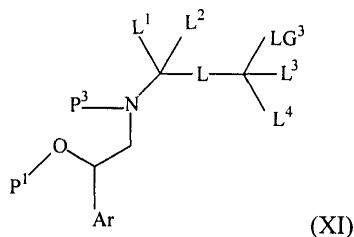
P^1 такой, как он определен в формуле (III),

P^3 представляет собой защитную группу (например трет-бутилкарбамат или 3-нитрофенилсульфонил), с соединением формулы (X) или его подходящей солью,



где R^1 , m, n, V, W, X, Y и Z такие, как они определены в формуле (I), в присутствии подходящего восстановителя (например цианоборгидрида натрия, триацетоксиборгидрида натрия или водорода, в присутствии подходящего катализатора - палладия на углероде или оксида платины), с последующим удалением защитной группы (например обработкой соляной или трифторуксусной кислотой, тиофенолом, тиоуксусной кислотой); или

(д) когда один или оба из L^3 и L^4 представляют собой водород, взаимодействие соединения формулы (XI) или его подходящей соли



где Ar, L, L^1 и L^2 такие, как они определены в формуле (I),

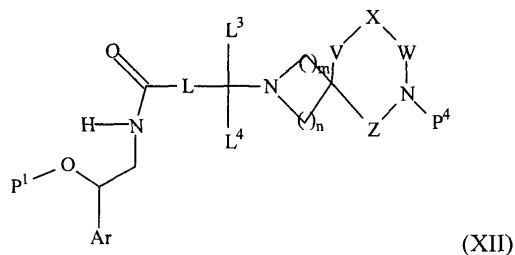
P^1 такой, как он определен в формуле (III),

P^3 представляет собой защитную группу (например трет-бутилкарбонил или 3-нитрофенилсульфоноил),

LG^3 представляет собой уходящую группу (например хлорид, бромид, йодид, метансульфонат или

пара-толуолсульфонат), с соединением формулы (X) или его подходящей солью, в присутствии основания (например карбоната калия, триэтиламина, диизопропилэтиламина), с последующим удалением защитных групп (например трифторуксусной кислотой, тиофенолом, тиюксусной кислотой); или

(е) когда каждый из L^1 и L^2 представляет собой водород, взаимодействие соединения формулы (XII) или его подходящей соли

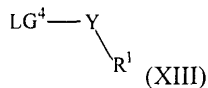


(XII)

где Ar, L, L^3 , L^4 , m, n, V, W, X, Y и Z такие, как они определены в формуле (I), и

P^1 такой, как он определен в формуле (III), и

P^4 представляет собой подходящую защитную группу азота (например трет-бутилкарбонат) с подходящим восстановителем (например комплексом боран-тетрагидрофуран), с последующим удалением защитной группы (например с использованием комплекса фтористо-водородная кислота-пиридин) и реакцией с соединением формулы (XIII) или его подходящей солью



(XIII)

где R^1 и Y такие, как они определены в формуле (I), и

LG^4 представляют собой гидроксил или уходящую группу (например галогенид, хлорид), или его подходящую соль, с последующим удалением защитной группы (например используя комплекс фтористоводородная кислота-пиридин, соляную кислоту или трифторуксусную кислоту).

Когда LG^4 представляет собой гидроксил, взаимодействие удобно проводить в присутствии активирующего реагента, например карбонилдиимидазола, 1-пропанфосфоновой кислоты циклического ангидрида (ТЗР) или O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфата (НАТУ) в органическом растворителе, например N,N-диметилформамиде или дихлорметане, возможно в присутствии основания (например триэтиламина), при температуре, например в диапазоне от 0 до 60°C.

Когда LG^4 представляет собой галогенид (например хлорид), взаимодействие удобно проводить в присутствии основания, например триэтиламина, диизопропилэтиламина или пиридина, в органическом растворителе, например дихлорметане или тетрагидрофуране, при температуре, например в диапазоне от 0 до 25°C; и

возможно после (а), (б), (в), (г), (д) или (е) выполнение одной или более из следующих операций:

превращение полученного соединения в другое соединение по изобретению;

получение фармацевтически приемлемой соли соединения.

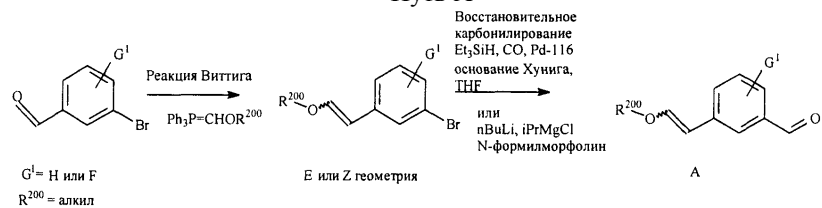
В способах (а), (в) и (д) взаимодействие можно удобно проводить в органическом растворителе, таком как N,N-диметилформамид, этанол, н-бутанол или диметилсульфоксид, при температуре, например, в диапазоне от 50 до 140°C.

В способах (б) и (г) взаимодействие можно удобно проводить в органическом растворителе, таком как метанол, этанол, дихлорметан, уксусная кислота, N-метилпирролидинон или N,N-диметилформамид, содержащем вплоть до 10 мас.% воды и уксусной кислоты.

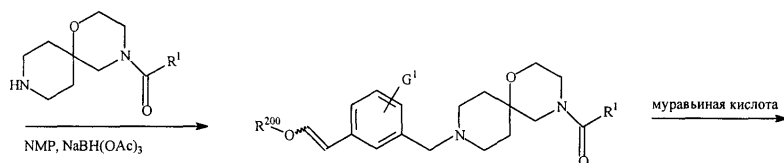
В способе (е) взаимодействие можно удобно проводить в органическом растворителе, таком как тетрагидрофуран, при температуре, например, в диапазоне от 0 до 80°C.

Альтернативно, соединения формулы I (представленные в схемах ниже как формулы А, В и С) могут быть получены следующим образом:

Путь А



Восстановительное аминирование

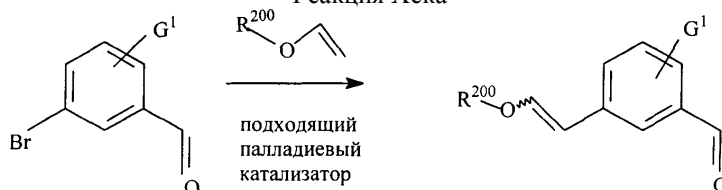


восстановительное аминирование

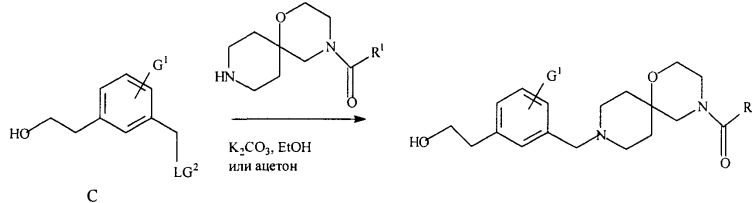
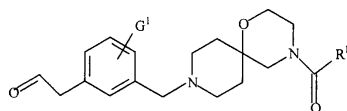


Альтернативный способ получения соединения А

Реакция Хека



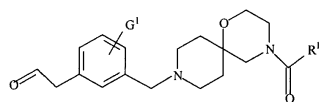
Альтернативный способ получения соединения В

LG² = подходящая уходящая группа, такая как Br, Cl, OMs, Otsокисление
регент Десса-Мартина
TFA, DCM

Альтернативный способ получения соединения В

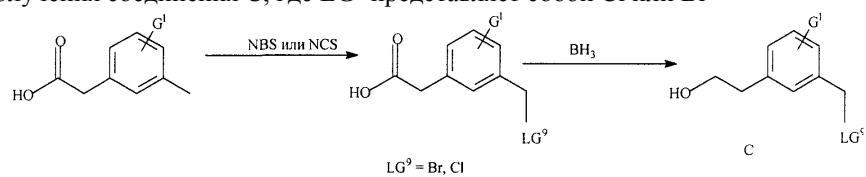
G¹ = H или F
R²⁰⁰ = алкил
Е или Z геометрия

кислота

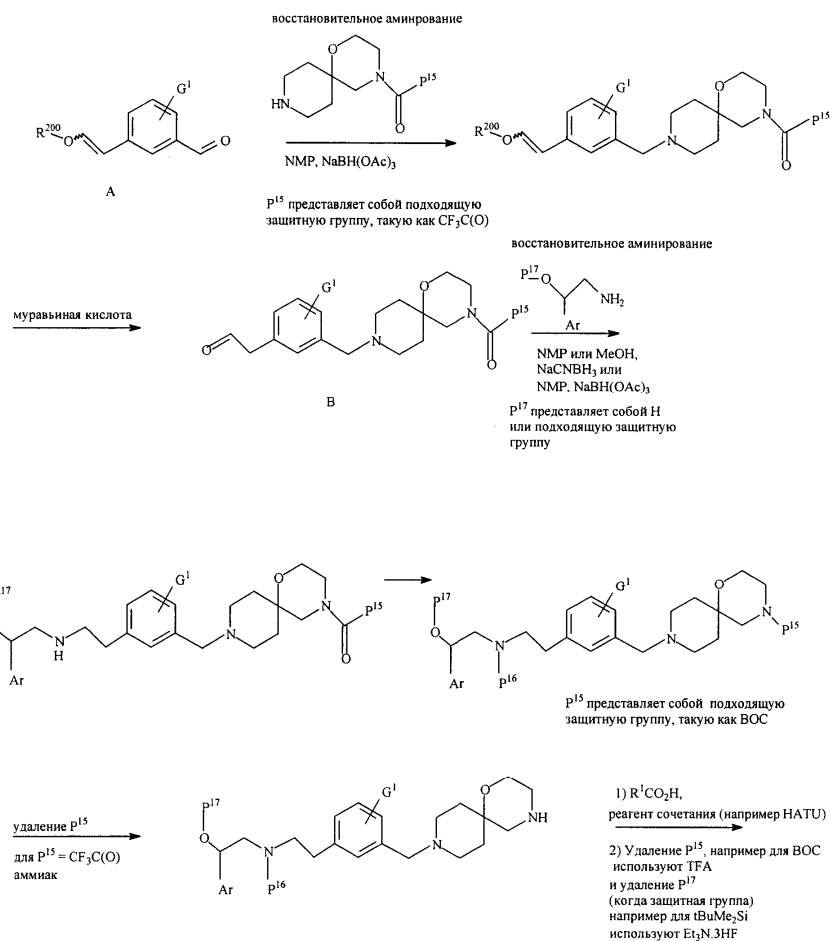


B

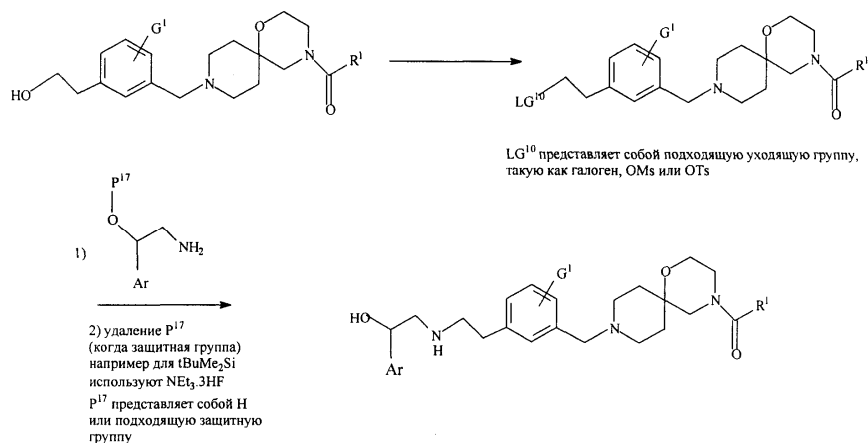
Способ получения соединения C, где LG^9 представляет собой Cl или Br



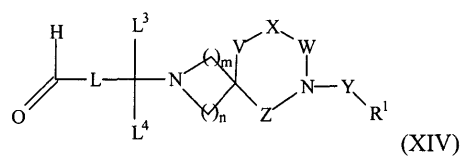
Путь Б



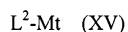
Путь В



Соединения формулы (II) могут быть получены посредством взаимодействия соединения формулы (XIV) или его подходящей соли,



где L , L^3 , L^4 , R^1 , m , n , V , W , X , Y и Z такие, как они определены в формуле (II), с соединением формулы (XV)



где L такой, как определено в формуле (II), и Mt представляет собой металл, такой как литий или магний, или алюминий или бор (например метиллития, метилмагния бромид, лития алюмогидрид, натрия боргидрид) в органическом растворителе, например тетрагидрофуране или эфире, при температуре, например, в диапазоне от 0 до 60°C, с последующим превращением полученной гидроксильной группы в подходящую уходящую группу (например хлорид, бромид, йодид, метансульфонат или паратолуолсульфонат).

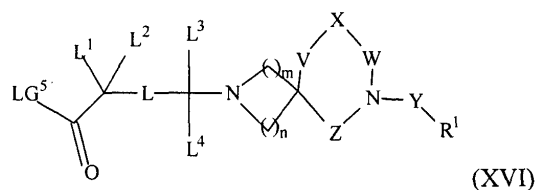
Соединения формулы (IV) могут быть получены путем взаимодействия соединения формулы (XIV) с соединением формулы (XV) в органическом растворителе, например тетрагидрофуране или эфире, при температуре, например, в диапазоне от -10 до 60°C, с последующим окислением полученной гидроксильной группы подходящим окислителем (например реагентом Сверна, реагентом Десса-Мартина или пиридиния хлорхроматом) в органическом растворителе, таком как дихлорметан, N,N-диметилформамид или диметилсульфоксид, при температуре, например, в диапазоне от 78 до 60°C.

Соединения формулы (V), где L^1 представляет собой водород и L , L^2 , L^3 , L^4 , P^3 , R^1 , m , n , V , W , X , Y и Z такие, как они определены в формуле (V), могут быть получены путем:

а) взаимодействия соединения формулы (II) с натрия азидом, в органическом растворителе, например тетрагидрофуране, N,N-диметилформамиде или диметилсульфоксиде, при температуре, например, в диапазоне от 25 до 85°C, с последующим восстановлением полученного азидосоединения с использованием подходящего восстановителя (например трифенилфосфина) в органическом растворителе, например тетрагидрофуране и воде, и наконец с последующей защитой полученного амина (например обработкой 3-нитрофенилсульфонилхлоридом в присутствии основания, такого как пиридин); или

б) взаимодействия соединения формулы (IV) с амином (например бензиламином, α -метилбензиламином, 4-метоксибензиламином или 2,4-метоксибензиламином) с последующим восстановлением полученного имина с использованием подходящего восстановителя (например натрия цианоборгидрида или натрия триацетоксиборгидрида) в органическом растворителе, таком как метанол, этанол, дихлорметан, уксусная кислота, N-метилпирролидинон или N,N-диметилформамид, содержащем вплоть до 10 мас.% воды и уксусной кислоты, с последующим удалением полученной бензильной защитной группы с использованием соответствующего реагента (например водорода и подходящего катализатора (палладия на углероде или палладия гидроксида), 2,3-дихлор-5,6-дицианобензохинона (DDQ), или аммония церия нитрата (CAN)) в органическом растворителе, например этаноле, метаноле, тетрагидрофуране, дихлорметане, ацетонитриле, воде или их смеси, при температуре в интервале от 25 до 80°C, и наконец с последующей защитой полученного амина (например обработкой 3-нитрофенилсульфонилхлоридом в присутствии основания, такого как пиридин).

Соединения формулы (V), где L , L^1 , L^2 , L^3 , L^4 , P^3 , R^1 , m , n , V , W , X , Y и Z такие, как они определены в формуле (V), могут быть получены путем взаимодействия соединения формулы (XVI) или его подходящей соли



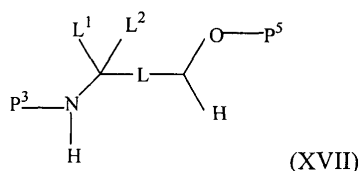
где LG^5 представляет собой уходящую группу (например гидроксил или хлор), L , L^1 , L^2 , L^3 , L^4 , R^1 , m , n , V , W , X , Y и Z такие, как они определены в формуле (V),

с реагентом, таким как, когда LG^5 представляет собой гидроксил, азид дифенилфосфоновой кислоты, в присутствии амина (например триэтиламина), в органическом растворителе, например трет-бутаноле, тетрагидрофуране, дихлорметане, воде или их смеси, при температуре в интервале от 25 до 100°C, или когда LG^5 представляет собой хлор, натрия азид, в органическом растворителе, например эфире, трет-бутаноле, тетрагидрофуране, воде или их смеси, при температуре в интервале от 25 до 100°C (Angewandte Chemie, 2005, 54, 5188), наконец с последующей защитой полученного амина (например обработкой 3-нитрофенилсульфонилхлоридом в присутствии основания, такого как пиридин).

Соединения формулы (III), (VI), (VII), (VIII), (XIII) и (XV) известны в литературе или могут быть получены с использованием известных методик.

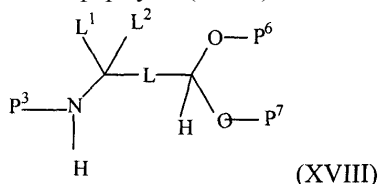
Соединения формулы (IX) могут быть получены:

а) путем взаимодействия соединения формулы (XVII) или его подходящей соли,



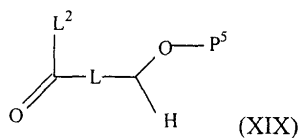
где P⁵ представляет собой водород или защитную группу (например трет-бутилдиметилсилил, тетрагидропиран), и P³, L, L¹ и L² такие, как они определены в формуле (IX), с соединением формулы (VI), (VII) или (VIII) или его подходящей солью, в присутствии основания (например карбоната калия, триэтиламина или диизопропилэтиламина, когда P³ представляет собой водород, и натрия гидрид или лития диизопропиламид, когда P³ представляет собой 3-нитрофенилсульфонил) в органическом растворителе, таком как N,N-диметилформамид, N-метилпирролидинон, тетрагидрофуран, этанол, н-бутанол или диметилсульфоксид, при температуре, например, в диапазоне от 50 до 140°C. Когда взаимодействие проводят с соединением формулы (VIII), требуется вторая стадия, включающая восстановление кетона (например с использованием натрия боргидрида или комплекса боргидрид/хиральный катализатор). Соответствующее селективное удаление защитной группы (например комплекс фтористо-водородная кислота-пиридин, тетрабутиламмония фторид, разбавленная соляная кислота или amberlyst-15 смола в метаноле) и окисление полученного спирта в соответствующий альдегид подходящим окислителем (пиридиния хлорхроматом, реагентом Десса-Мартина или реагентом Сверна) приводит к соединению формулы (IX); или

б) путем взаимодействия соединения формулы (XVIII) или его подходящей соли,

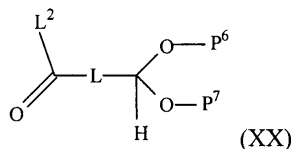


где P⁶ и P⁷ представляют собой ациклическую или циклическую карбонильную защитную группу (например диметокси или диэтоксиацеталь, 1,3-диоксолан или 1,3-диоксан), и L, L¹, L² и P³ такие, как они определены в формуле (IX), с соединением формулы (VI), (VII) или (VIII), или его подходящей солью, в присутствии основания (например карбоната калия, триэтиламина или диизопропилэтиламина, когда P³ представляет собой водород, и натрия гидрид или лития диизопропиламид, когда P³ представляет собой 3-нитрофенилсульфонил) в органическом растворителе, таком как N,N-диметилформамид, N-метилпирролидинон, тетрагидрофуран, этанол, н-бутанол или диметилсульфоксид, при температуре, например, в диапазоне от 50 до 140°C. При взаимодействии с соединением формулы (VIII) затем следует восстановление кетона (например с использованием натрия боргидрида или комплекса боргидрид/хиральный катализатор). Удаление защитной группы (например разбавленной соляной кислотой или amberlyst-15 смолой в метаноле) приводит к соединению формулы (IX); или,

в) когда L представляет собой водород, путем взаимодействия соединения формулы (XIX) или его подходящей соли



где P⁵ представляет собой водород или защитную группу (например трет-бутилдиметилсилил, тетрагидропиран), и L и L² такие, как они определены в формуле (IX), с соединением формулы (III) или его подходящей солью, в присутствии подходящего восстановителя (например натрия цианоборгидрида, натрия триацетоксиборгидрида, или водорода в присутствии подходящего катализатора-палладия на углероде или платины оксида) в органическом растворителе, таком как метанол, этанол, дихлорметан, уксусная кислота, N-метилпирролидинон или N,N-диметилформамид, содержащем вплоть до 10 мас.% воды и уксусную кислоту, с последующим соответствующим селективным удалением защитной группы (например комплексом фтористо-водородная кислота-пиридин, тетрабутиламмония фторидом, разбавленной соляной кислотой или смолой amberlyst-15 в метаноле) и окислением полученного спирта в соответствующий альдегид подходящим окислителем (пиридиния хлорхроматом, реагентом Десса-Мартина или реагентом Сверна); или

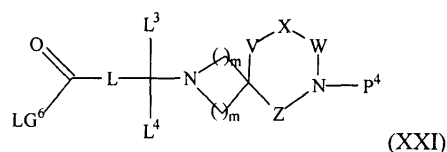


где P⁶ и P⁷ представляют собой ациклическую или циклическую карбонильную защитную группу

(например диметокси или диэтоксиацеталь, 1,3-диоксолан или 1,3-диоксан), и L и L^2 такие, как они определены в формуле (IX), с соединением формулы (III) или его подходящей солью, в присутствии подходящего восстановителя (например натрия цианоборгидрида, натрия триацетоксиборгидрида или водорода, в присутствии подходящего катализатора палладия на углеороде или оксида платины) в органическом растворителе, таком как метанол, этанол, дихлорметан, уксусная кислота, N-метилпирролидинон или N,N-диметилформамид, содержащем вплоть до 10 мас.% воды и уксусной кислоты, с последующим удалением защитной группы (например разбавленной соляной кислотой или смолой amberlyst-15 в метаноле).

Соединения формулы (XI) могут быть получены путем превращения соединения формулы (IX) или его предшественника в соединение формулы (IX), как описано выше, выбирая подходящую последовательность взаимодействий, например восстановление альдегида в спирт (например натрия боргидридом), подходящее селективное удаление защитной группы (например комплексом фтористо-водородная кислота-пиридин, тетрабутиламмония фторидом, разбавленной соляной кислотой или смолой amberlyst-15 в метаноле) и превращение спирта в подходящую уходящую группу (например хлорид, бромид, йодид, метансульфонат или пара-толуолсульфонат); или

Соединения формулы (XII) могут быть получены посредством взаимодействия соединения формулы (XXI) или его подходящей соли



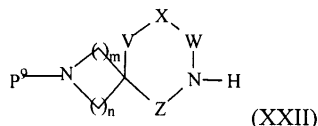
где L , L^3 , L^4 , P^4 , m , n , V , W , X и Z такие, как они определены в формуле (XII), и LG^6 представляет собой гидроксил или уходящую группу (например хлор), с соединением формулы (III) или его подходящей солью;

Когда LG^6 представляет собой гидроксил, взаимодействие удобно проводить в присутствии активирующего реагента, например карбонилдиимидазола, 1-пропанфосфоновой кислоты циклического ангидрида (ТЗР) или O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (НАТУ), в органическом растворителе, например N,N-диметилформамиде или дихлорметане, возможно в присутствии основания (например триэтиламина), при температуре, например, в диапазоне от 0 до 60°C. Когда LG^6 представляет собой хлор, взаимодействие удобно проводить в присутствии основания, например триэтиламина или диизопропилэтиламина, в органическом растворителе, например дихлорметане или тетрагидрофуране, при температуре, например, в диапазоне от 0 до 25°C.

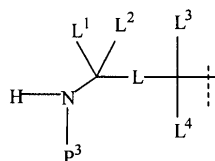
Соединения формулы (V), (X), (XIV), (XVI) и (XXI) могут быть получены посредством обычной реакции сочетания соединения формулы (XIII), где R^1 , Y такие, как они определены в формуле (I), и LG^4 представляют собой гидроксил или уходящую группу (например галогенид, хлорид), или его подходящей соли.

Когда LG^4 представляет собой гидроксил, взаимодействие удобно проводить в присутствии активирующего реагента, например карбонилдиимидазола, 1-пропанфосфоновой кислоты циклического ангидрида (ТЗР) или O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (НАТУ), в органическом растворителе, например N,N-диметилформамиде или дихлорметане, возможно в присутствии основания (например триэтиламина), при температуре, например в диапазоне от 0 до 60°C, или

Когда LG^4 представляет собой галогенид (например хлорид), взаимодействие удобно проводить в присутствии основания, например триэтиламина, диизопропилэтиламина или пиридина, в органическом растворителе, например дихлорметане или тетрагидрофуране при температуре, например, в диапазоне от 0 до 25°C, с соединением общей формулы (XXII) или его подходящей солью



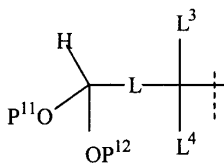
где m , n , V , W , X , Y и Z такие, как они определены в формуле (I) и для соединений формулы (V) P^9 представляет собой



где L , L^1 , L^2 , L^3 , L^4 и P^3 такие, как они определены в формуле (V);

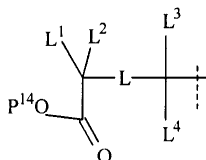
для соединений формулы (X) P^9 представляет собой подходящую защитную группу азота, такую как трет-бутоксикарбонил, или

для соединений формулы (XIV) P^9 представляет собой



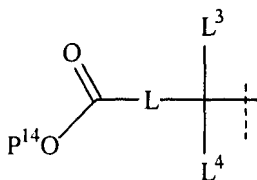
где L , L^3 и L^4 такие, как они определены в формуле (XIV), где P^{11} и P^{12} представляют собой ациклическую или циклическую карбонильную защитную группу (например диметокси- или диэтоксиацеталь, 1,3-диоксолан или 1,3-диоксан), с последующим подходящим снятием защиты (например разбавленной соляной кислотой или смолой amberlyst-15 в метанол);

для соединений формулы (XVI) P^9 представляет собой



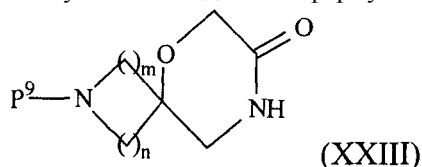
где L , L^1 , L^2 , L^3 и L^4 такие, как они определены в формуле (XVI), где P^{14} представляют собой защитную группу кислоты (например метил, этил или трет-бутил), с последующим подходящим снятием защиты (например лития гидроксидом или натрия гидроксидом, трифторуксусной кислотой, соляной кислотой);

для соединений формулы (XXI) P^9 представляет собой



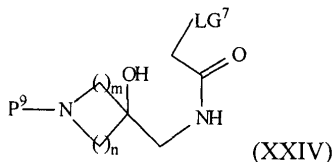
где L , L^3 и L^4 такие, как они определены в формуле (XXI), где P^{14} представляют собой защитную группу кислоты (например трет-бутил), с последующим подходящим снятием защиты (например трифторуксусной кислотой, соляной кислотой);

Соединение общей формулы (XXII), где V представляет собой связь, X представляет собой O , W представляет собой $CR^{27}R^{28}CR^{29}R^{30}$, Z представляет собой $CR^{37}R^{38}$, каждый из R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{37} , R^{38} представляет собой водород, и P^9 представляет собой подходящую защитную группу азота, такую как трет-бутоксикарбонил, может быть получено из соединения формулы (XXIII)



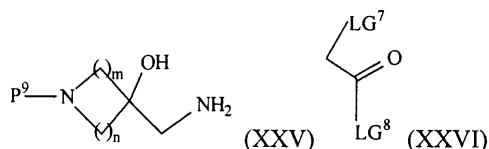
где P^9 , m и n такие, как они определены в соединении формулы (XXII), путем обработки подходящим восстановителем, таким как комплекс боран-THF в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран, при 30-70°C с получением комплекса бора, разрушаемого подходящим амином, таким как N1,N2-диметиленамин-1,2-диамин, в метаноле при 60-90°C

Соединение формулы (XXIII) может быть получено из соединения формулы (XXIV)



где LG^7 представляет собой подходящую уходящую группу, такую как галоген или тозилат, и P^9 , m и n такие, как они определены в соединении формулы (XXIII), путем обработки подходящим основанием, таким как калия трет-бутилат, в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран, при 50-90°C.

Соединение формулы (XXIV) может быть получено посредством взаимодействия соединения формулы (XXV) с соединением формулы (XXVI)

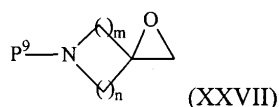


где LG^8 представляет собой гидроксильную группу или галоген, такой как хлорид, и P^9 , m , n и LG^7 такие, как они определены в соединении формулы (XXIV);

в случае, когда LG^8 представляет собой гидроксил, взаимодействие удобно проводить в присутствии активирующего реагента, например карбонилдиимидзола, 1-пропанфосфоновой кислоты циклического ангидрида (ТЗР) или O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуриония гексафторфосфата (HATU), в органическом растворителе, например N,N-диметилформамиде или дихлорметане, возможно в присутствии основания (например триэтиламина), при температуре, например, в диапазоне от 0 до 60°C;

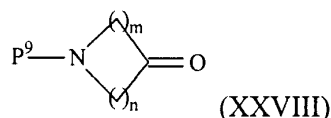
В случае, когда LG^8 представляет собой хлорид, взаимодействие удобно проводить в присутствии основания, например триэтиламина или диизопропилэтиламина, в органическом растворителе, например дихлорметане или тетрагидрофуране, при температуре, например, в диапазоне от 0 до 25°C;

Соединение формулы (XXV) может быть получено посредством взаимодействия соединения формулы (XXVII)



где P^9 , m и n такие, как они определены в соединении формулы (XXV), с аммиаком в подходящем растворителе, таком как метанол, при температуре в диапазоне 20-60°C;

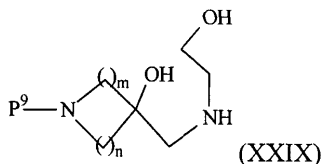
Соединение формулы (XXVII) может быть получено посредством взаимодействия соединения формулы (XXVIII)



где P^9 , m и n такие, как они определены в соединении формулы (XXVII), с триметилсульфония йодидом в присутствии подходящего основания, такого как натрия гидрид или калия трет-бутилат, в подходящем растворителе, таком как диметилсульфоксид, при температуре в диапазоне 0-20°C;

Также указанный выше способ относится к простым стадиям окисления и восстановления, которые осуществляют в стандартных условиях, хорошо описанных в литературе (например, окисления Десса-Мартина, Сверна, пиридиния хлорхроматом, комплексом пиридиния и триоксида серы). Они могут быть удобно проведены в органическом растворителе, таком как дихлорметан, в диапазоне температур от -78 до 50°C (Annual Reports on the Progress of Chemistry, Section B: Organic Chemistry, 2004, 700,51-70).

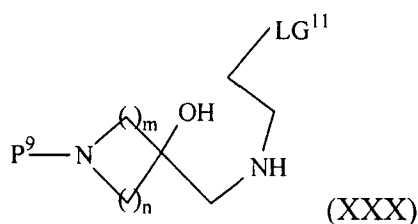
Соединение общей формулы (XXII), где V представляет собой связь, X представляет собой O, W представляет собой $CR^{27}R^{28}CR^{29}R^{30}$, Z представляет собой $CR^{37}R^{38}$, каждый из R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{37} , R^{38} представляет собой водород, и P^9 представляет собой подходящую защитную группу азота, может быть получено из соединения формулы (XXIX) в подходящих условиях взаимодействия, например в сильной кислоте



Соединение общей формулы (XXIX) может быть получено путем взаимодействия соединения формулы (XXVII) с этаноламином.

Соединение общей формулы (XXII), где V представляет собой связь,

X представляет собой O, W представляет собой $CR^{27}R^{28}CR^{29}R^{30}$, Z представляет собой $CR^{37}R^{38}$, каждый из R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{37} , R^{38} представляет собой водород, и P^9 представляет собой соответствующую защитную группу азота, могут быть получены из соединения формулы (XXX), где LG^{11} представляет собой подходящую уходящую группу, такую как галоген, OMs или OTs.

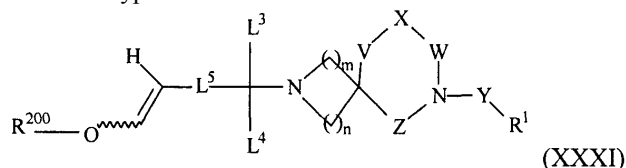


Соединение общей формулы (XXX) может быть образовано из соединения формулы (XXIX) в подходящих условиях.

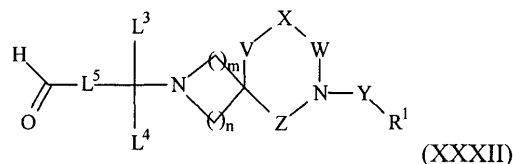
Соединение формулы (XIV) может быть получено из соединения формулы (XXXI), где

CH_2L^5 представляет собой L и

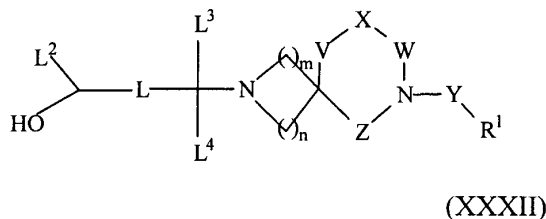
R^{200} представляет собой алкил или алкил, замещенный диалкиламином, посредством взаимодействия в кислых условиях, таких как муравьиная кислота



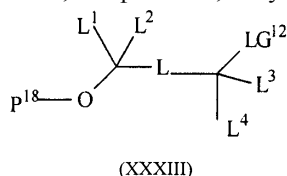
Соединение формулы (XXXI) может быть получено из соединения формулы (XXXII) путем обработки соединением формулы (XXXIII)



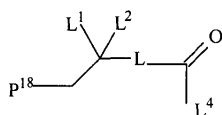
Соединение формулы (IV) или (XIV) может быть получено из соединения формулы (XXXII) путем окисления спирта в подходящих условиях, например используя реагент Десса-Мартина в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, содержащий трифторуксусную кислоту



Соединение формулы (XXXII) может быть получено посредством взаимодействия соединения формулы (XXXIII), где P^{18} представляет собой водород или подходящую защитную группу, и LG^{12} представляет собой уходящую группу (например, хлорид, бромид, йодид, метансульфонат или паратолуолсульфонат) с соединением формулы (X) или его подходящей солью, в присутствии основания (например, карбоната калия, триэтиламина, диизопропилэтиламина), с последующим удалением защитных групп (например, трифторуксусной кислотой, тиофенолом, тиоуксусной кислотой)

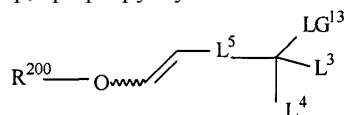


Соединение формулы (XXXII) может быть получено посредством взаимодействия соединения формулы (XXXIV), где P^{18} представляет собой водород или подходящую защитную группу с соединением формулы (X) или его подходящей солью, в присутствии подходящего восстановителя (например, натрия цианоборгидрида, натрия триацетоксиборгидрида или водорода в присутствии подходящего катализатора палладия на углерод или оксида платины), с последующим удалением защитных групп (например, обработкой соляной или трифторуксусной кислотой, тиофенолом, тиоуксусной кислотой);



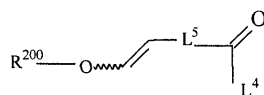
(XXXIV)

Соединение формулы (XXXI) может быть получено посредством взаимодействия соединения формулы (XXXV), где CH_2L^5 представляет собой L и R^{200} представляет собой алкил или алкил, замещенный диалкиламином, и LG^{13} представляет собой уходящую группу (например, хлорид, бромид, йодид, метансульфонат или пара-толуолсульфонат), с соединением формулы (X) или его подходящей солью, в присутствии основания (например, карбоната калия, триэтиламина, диизопропилэтиламина), с последующим удалением защитных групп (например, трифторуксусной кислотой, тиофенолом, тиюксусной кислотой);



(XXXV)

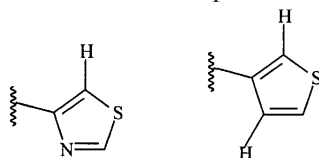
Соединение формулы (XXXI) может быть получено посредством взаимодействия соединения формулы (XXXVI), где CH_2L^5 представляет собой L и R^{200} представляет собой алкил или алкил, замещенный диалкиламином, с соединением формулы (X), или его подходящей солью, в присутствии подходящего восстановителя (например, натрия цианоборгидрида, натрия триацетоксиборгидрида или водорода, в присутствии подходящего катализатора палладия на углероде или оксида платины), с последующим удалением защитных групп (например, обработкой соляной или трифторуксусной кислотой, тиофенолом, тиюксусной кислотой);



(XXXVI)

Подходящие соединения формулы (IV) включают те соединения, в которых m и n равны 2, V представляет собой связь, Z представляет собой CH_2 , X представляет собой O и W представляет собой CH_2CH_2 , Y представляет собой CO, R^1 представляет собой 4-тиазол, возможно замещенный по положению 2 тиазола метилом, этилом, пропилом, бутилом, CF_3 , CH_2CF_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, циклопропилом, циклобутилом и цикlopентилом; или R^1 представляет собой 3-тиофен, возможно замещенный по положению 5 тиафена метилом, этилом, пропилом, бутилом, CF_3 , CH_2CF_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, циклопропилом, циклобутилом и цикlopентилом;

(XXXVII) представляет собой $\text{R}^1 = 4$ -тиазол и 3-тиофен



(XXXVII)

Подходящие соединения формулы (X) и подходящие защищенные по азоту аналоги включают те, в которых m и n равны 2, V представляет собой связь, Z представляет собой CH_2 , X представляет собой O, и W представляет собой CH_2CH_2 , Y представляет собой CO, R^1 представляет собой 4-тиазол, возможно замещенный по положению 2 тиазола метилом, этилом, пропилом, бутилом, CF_3 , CH_2CF_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, циклопропилом, циклобутилом и цикlopентилом; или R^1 представляет собой 3-тиофен, возможно замещенный по положению 5 тиафена метилом, этилом, пропилом, бутилом, CF_3 , CH_2CF_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, циклопропилом, циклобутилом и цикlopентилом;

R^1 представляет собой 4-тиазол и 3-тиофен, как представлено в формуле (XXXVII).

Подходящие соединения формулы (XIV) включают те соединения, в которых m и n равны 2, V представляет собой связь, Z представляет собой CH_2 , X представляет собой O, и W представляет собой CH_2CH_2 , Y представляет собой CO, R^1 представляет собой 4-тиазол, возможно замещенный по положению 2 тиазола метилом, этилом, пропилом, бутилом, CF_3 , CH_2CF_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, циклопропилом, циклобутилом и цикlopентилом; или R^1 представляет собой 3-тиофен, возможно замещенный по положению 5 тиафена метилом, этилом, пропилом, бутилом, CF_3 , CH_2CF_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, циклопропилом, циклобутилом и цикlopентилом;

R¹ представляет собой 4-тиазол и 3-тиофен, как представлено в формуле (XXXVII).

Подходящие соединения формулы (XXXI) включают те соединения, в которых m и n равны 2, V представляет собой связь, Z представляет собой CH₂, X представляет собой O, и W представляет собой CH₂CH₂, Y представляет собой CO, R¹ представляет собой 4-тиазол, возможно замещенный по положению 2 тиазола метилом, этилом, пропилом, бутилом, CF₃, CH₂CF₃, CH(CH₃)₂, CH(CH₂CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃, циклопропилом, циклобутилом и цикlopентилом; или R¹ представляет собой 3-тиофен, возможно замещенный по положению 5 тиафена метилом, этилом, пропилом, бутилом, CF₃, CH₂CF₃, CH(CH₃)₂, CH(CH₂CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃, циклопропилом, циклобутилом и цикlopентилом;

R¹ представляет собой 4-тиазол и 3-тиофен, как представлено в формуле (XXXVII).

Подходящие соединения формулы (XXXII) включают те соединения, в которых m и n равны 2, V представляет собой связь, Z представляет собой CH₂, X представляет собой O, и W представляет собой CH₂CH₂, Y представляет собой CO, R¹ представляет собой 4-тиазол, возможно замещенный по положению 2 тиазола метилом, этилом, пропилом, бутилом, CF₃, CH₂CF₃, CH(CH₃)₂, CH(CH₂CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃, циклопропилом, циклобутилом и цикlopентилом; или R¹ представляет собой 3-тиофен, возможно замещенный по положению 5 тиафена метилом, этилом, пропилом, бутилом, CF₃, CH₂CF₃, CH(CH₃)₂, CH(CH₂CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃, циклопропилом, циклобутилом и цикlopентилом;

R¹ представляет собой 4-тиазол и 3-тиофен, как представлено в формуле (XXXVII).

Соединения формулы (VI), (VII), (VIII), (XIII), (XV), (XVII), (XVIII), (XIX), (XX), (XXVI) и (XXVIII) либо имеются в продаже, известны в литературе или могут быть легко получены специалистами в данной области, используя один из способов, описанных выше, или используя известные методики.

Другие промежуточные соединения являются новыми и представляют собой независимые аспекты изобретения. В частности, целый ряд новых промежуточных соединений, описанных здесь, представляют собой соединения, которые способны вызывать блокаду M3 мускариновых рецепторов. Промежуточные соединения по настоящему изобретению, имеющие активность мускариновых антагонистов, включают:

(9-(2-(4-(гидроксиметил)фенокс)этил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-метилтиазол-4-ил)метанон;

(9-(9-гидроксинонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-метилтиазол-4-ил)метанон;

(9-(2-(4-(2-гидроксиэтил)фенокс)этил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-метилтиазол-4-ил)метанон;

(9-(2-(5-(2-гидроксиэтил)тиофен-2-ил)этил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-метилтиазол-4-ил)метанон;

(9-(4-(2-гидроксиэтил)фенетил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-метилтиазол-4-ил)метанон;

9-(3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-метилтиазол-4-ил)метанон;

(9-(3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(5-метилтиофен-2-ил)метанон

и их фармацевтически приемлемые соли.

Специалисту в данной области очевидно, что в способах по настоящему изобретению некоторые функциональные группы, такие как гидроксил или аминокгруппы в реагентах, может быть необходимо защищать защитными группами. Таким образом, получение соединений формулы (I) может включать на соответствующей стадии добавление или удаление одной или более защитных групп.

Защита и снятие защиты с функциональных групп описаны в Protective Groups in Organic Chemistry, под ред. J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) и Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

Соединения формулы (I) могут быть превращены в другие соединения формулы (I) с использованием стандартных методов.

Соединения формулы I обладают активностью в качестве фармацевтических средств, в частности как двойные агонисты адренергических β-рецепторов и антихолинергические агенты, включая антагонисты мускариновых рецепторов (M1, M2 и M3), в частности антагонисты M3. Заболевания и состояния, которые можно лечить соединениями формулы (I) и их фармацевтически приемлемыми солями, включают:

1) дыхательные пути: обструктивные заболевания дыхательных путей, включая астму, включая бронхиальную, аллергическую, эндогенную, экзогенную, экзогенно-индуцированную, индуцированную лекарственным средством (включая индуцированную аспирином и NSAID (нестероидное противовоспалительное лекарственное средство)) и индуцированную пылью астму как кратковременную, так и хроническую и любой тяжести, и другие причины гиперчувствительности дыхательных путей; хроническую обструктивную болезнь легких (COPD); бронхит, включая инфекционный и эозинофильный бронхит; эмфизему; бронхоэктазию; муковисцидоз; саркоидоз; легкое фермера и родственные заболевания; гипер-

чувствительный пневмонит; фиброз легких, включая криптогенный фиброзный альвеолит, идиопатическую интерстициальную пневмонию, антинеопластическая терапия и хроническая инфекция, осложненная фиброзом, включая туберкулез и аспергиллез и другие грибковые инфекции; осложнения после трансплантации легкого; васкулитические и тромботические расстройства сосудов легкого, и легочную гипертензию; противокашлевую активность, включая лечение хронического кашля, ассоциированного с воспалительными и секреторными состояниями дыхательных путей, и ятрогенный кашель; острый и хронический ринит, включая медикаментозный ринит, и вазомоторный ринит; постоянный и сезонный аллергический ринит, включая нервный ринит (сенная лихорадка); назальный полипоз; острую вирусную инфекцию, включая обычную простуду, и инфекцию, вызванную респираторно-синцитиальным вирусом, грипп, коронавирус (включая SARS) или аденовирус; или эозинофильный эзофагит;

2) кость и суставы: артриты, ассоциированные с остеоартритом/остеоартрозом или включающие остеоартрит/остеоартроз как первичный, так и вторичный, например, к врожденной дисплазии тазобедренного сустава; шейный и поясничный спондилит и боль в нижней части спины и шее; остеопороз; ревматоидный артрит и болезнь Стилла; серонегативные спондилоартропатии, включающие анкилозирующий спондилит, псориагический артрит, реактивный артрит и недифференцированную спондилоартропатию; септический артрит и другие связанные с инфекцией артропатии и расстройства костной ткани, такие как туберкулез, включая болезнь Потта и туберкулезный артрит Понсе; острый и хронический кристаллиндуцируемый синовит, включая уратную подагру, отложение пирофосфата кальция, и связанное с кальциевыми апатитами воспаление сухожилий, синовиальной сумки и синовиальное воспаление; болезнь Бехчета; первичный и вторичный синдром Шегрена; системный склероз и ограниченная склеродерма; системная красная волчанка, смешанное заболевание соединительной ткани и недифференцированное заболевание соединительной ткани; воспалительные миопатии, включающие дерматомиозиты и полимиозит; ревматическая полимиалгия; ювенильный артрит, включающий идиопатические воспалительные поражения кожи ревматического или подагрического происхождения с независимым от суставов распределением и ассоциированные синдромы, и ревматоидная лихорадка и ее системные осложнения; васкулиты, включающие гигантоклеточный артериит, артериит Такаясу, синдром Черджа-Стросса, нодозный полиартериит, микроскопический полиартериит, и васкулиты, ассоциированные с вирусной инфекцией, реакциями гиперчувствительности, криоглобулинами и парапротеинами; боль в нижней части спины; семейная средиземноморская лихорадка, синдром Макла-Уэлса и семейная ирландская лихорадка, болезнь Кикучи; вызванные лекарствами артралгии, тендониты и миопатии.

3) боль и ремоделирование соединительной ткани при скелетно-мышечных расстройствах из-за травмы (например спортивной травмы) или болезни: артриты (например ревматоидный артрит, остеоартрит, подагрическая или кристаллическая артропатия), другое суставное заболевание (такое как дегенерация межпозвоночного диска или дегенерация височно-нижнечелюстного сустава), заболевание ремоделирования кости (такое как остеопороз, болезнь Педжета или остеонекроз), полихондрит, склеродерма, смешанное расстройство соединительной ткани, спондилоартропатии или периодонтальное заболевание (такое как периодонтит);

4) кожа: псориаз, atopический дерматит, контактный дерматит или другие экзематозные дерматозы, и реакции гиперчувствительности замедленного типа; фито- и фотодерматит; себорейный дерматит, герпетиформный дерматит, красный плоский лишай, склеротический атрофический лишай, гангренозная пиодермия, кожный саркоид, дискоидная красная волчанка, пузырчатка, пемфигоид, буллезный эпидермолиз, крапивница, ангионевротический отек, васкулиты, токсическая эритема, кожные эозинофилии, гнездная алопеция, облысение мужского типа, синдром Свита, болезнь Вебера-Крисчена, многоформная эритема; целлюлит, как инфекционный, так и неинфекционный; панникулит; кожные лимфомы, немеланомный рак кожи и другие диспластические поражения; расстройства, вызванные лекарственными средствами, в том числе стойкие лекарственные эритемы;

5) глаза: блефарит; конъюнктивит, в том числе хронический и весенний аллергический конъюнктивит; ирит; передний и задний увеит; хориоидит; аутоиммунные, дегенеративные или воспалительные расстройства, поражающие сетчатку; офтальмия, в том числе симпатическая офтальмия; саркоидоз; инфекции, в том числе вирусная, грибковая и бактериальная;

6) желудочно-кишечный тракт: глоссит, гингивит, периодонтит; эзофагит, в том числе рефлюкс; эозинофильный гастроэнтерит, мастоцитоз, болезнь Крона, колит, в том числе неспецифический язвенный колит, проктит, анальный зуд; целиакия, синдром раздраженного кишечника и пищевые аллергии, которые могут проявляться вдали от кишечника (например мигрень, ринит и экзема);

7) абдоминальные: гепатит, в том числе аутоиммунный, алкогольный и вирусный; фиброз и цирроз печени; холецистит; панкреатит как острый, так и хронический;

8) мочеполовые: нефрит, в том числе интерстициальный и гломерулонефрит; нефротический синдром; цистит, в том числе острый и хронический (интерстициальный) цистит и язву Ханнера; острый и хронический уретрит, простатит, эпидидимит, оофорит и сальпингит; вульвовагинит; болезнь Пейрони; эректильная дисфункция (как мужская, так и женская);

9) отторжение трансплантата: острое или хроническое после, например, трансплантации почки, сердца, печени, легкого, костного мозга, кожи или сетчатки, либо после переливания крови; или хроническое;

ческое заболевание "трансплантат против хозяина";

10) ЦНС (центральная нервная система): болезнь Альцгеймера и другие дементные расстройства, в том числе CJD (болезнь Крейцфельда-Якоба) и nvCJD (новый вариант болезни Крейцфельда-Якоба); амилоидоз; рассеянный склероз и другие демиелинизирующие синдромы; церебральный атеросклероз и васкулит; височный артериит; тяжелая псевдопаралитическая миастения; острая и хроническая боль (острая, периодическая или длительная, либо центрального, либо периферического происхождения), в том числе висцеральная боль, головная боль, мигрень, невралгия тройничного нерва, атипичная лицевая боль, суставная и костная боль, боль, вызванная раком или опухолевой инвазией, невропатические болевые синдромы, в том числе диабетические, постгерпетические и ВИЧ-ассоциированные невропатии; нейросаркоидоз; осложнения со стороны центральной и периферической нервной системы при злокачественных, инфекционных или аутоиммунных процессах;

11) другие аутоиммунные и аллергические расстройства, в том числе тиреоидит Хашимото, базедову болезнь, болезнь Аддисона, сахарный диабет, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, эозинофильный фасцит, синдром повышенного уровня IgE, антифосфолипидный синдром;

12) другие расстройства с воспалительной или иммунологической компонентой, в том числе синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), проказа, синдром Сезари и паранеопластические синдромы;

13) сердечно-сосудистые: атеросклероз, поражающий коронарное и периферическое кровообращение; перикардит; миокардит, воспалительные и аутоиммунные кардиомиопатии, в том числе миокардиальный саркоид; ишемические реперфузионные поражения; эндокардит, вальвулит и аортит, в том числе инфекционный (например сифилитический); васкулит; заболевания проксимальных и периферических вен, в том числе флебит и тромбоз, включая тромбоз глубоких вен и осложнения варикозных вен;

14) онкология: лечение обычных видов рака, в том числе опухолей предстательной железы, молочной железы, легкого, яичников, поджелудочной железы, кишечника и толстой кишки, желудка, кожи и головного мозга, и злокачественных заболеваний, поражающих костный мозг (включая лейкоми) и лимфопролиферативные системы, например лимфомы Ходжкина или неходжкинская лимфома; включая предупреждение и лечение метастатического заболевания и опухолевых рецидивов, и паранеопластических синдромов; и

15) желудочно-кишечный тракт: целиакия, проктит, эозинофильный гастроэнтерит, мастоцитоз, болезнь Крона, язвенный колит, микроскопический колит, недифференцированный колит, расстройство раздраженного кишечника, синдром раздраженного кишечника, невоспалительная диарея, пищевые аллергии, которые проявляются вдали от кишечника, например мигрень, ринит и экзема.

Таким образом, в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, как здесь определено выше, для применения в терапии.

В дополнительном аспекте, в настоящем изобретении предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как здесь определено выше, в изготовлении лекарственного средства для применения в терапии.

В контексте данной заявки термин "терапия" также включает "профилактику", если нет конкретного указания на противоположное. Термины "терапевтический" и "терапевтически" следует истолковывать соответственно.

Ожидается, что профилактика будет являться релевантной для лечения субъектов, которые страдали от предыдущего эпизода, или иначе рассматриваются как имеющие повышенный риск рассматриваемого заболевания или состояния. Субъекты с риском развития конкретного заболевания или состояния в общем случае включают субъектов, имеющих семейную историю заболевания или состояния, или субъектов, которые были идентифицированы посредством генетического тестирования или скрининга как особенно подверженные развитию этого заболевания или состояния.

В изобретении также дополнительно предложен способ лечения, или уменьшения риска воспалительного заболевания или состояния (включая обратимое обструктивное заболевание или состояние дыхательных путей), включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективно количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как здесь определено выше.

В частности, соединения по данному изобретению можно использовать в лечении респираторного дистресс-синдрома взрослых (ARDS), легочной эмфиземы, бронхита, бронхоэктазии, хронического обструктивного заболевания легких (COPD), астмы и ринита.

Для вышеупомянутых терапевтических применений введенная дозировка будет, конечно, варьироваться в зависимости от используемого соединения, способа введения, желательного лечения и указанного расстройства. Например, суточная дозировка соединения по изобретению для ингаляции может находиться в диапазоне от 0,05 мкг на килограмм массы тела (мкг/кг) до 100 мкг на килограмм массы тела (мкг/кг). Альтернативно, когда соединение вводят перорально, тогда суточная дозировка соединения по изобретению может быть в диапазоне от 0,01 микрограмм на килограмм массы тела (мкг/кг) до 100 миллиграмм на килограмм массы тела (мг/кг).

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли можно использовать сами по се-

бе, но в общем случае их вводят в форме фармацевтической композиции, в которой соединение/соль (активный ингредиент) формулы (I) представлено/представлена вместе с фармацевтически приемлемым адьювантом, разбавителем или носителем. Традиционные методы выбора и получения подходящих фармацевтических композиций описаны, например, в "Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

В зависимости от способа введения фармацевтическая композиция предпочтительно содержит от 0,05 до 99 мас.% (процент по массе), более предпочтительно от 0,05 до 80 мас.%, еще более предпочтительно от 0,10 до 70 мас.% и еще более предпочтительно от 0,10 до 50 мас.% активного ингредиента, все проценты по массе основаны на суммарной композиции.

В настоящем изобретении также предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как здесь определено выше, вместе с фармацевтически приемлемым адьювантом, разбавителем или носителем.

В изобретении также предложен способ получения фармацевтической композиции по изобретению, включающий смешивание соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как здесь определено выше, с фармацевтически приемлемым адьювантом, разбавителем или носителем.

Фармацевтические композиции могут быть введены местно (например на кожу или в легкое и/или в дыхательные пути) в форме, например, кремов, растворов, суспензий, гидрофторалкановых (HFA) аэрозолей и сухих порошковых композиций, например композиций в ингаляционном устройстве, известном как Turbuhaler® или системно, например, посредством перорального введения в форме таблеток, капсул, сиропов, порошков или гранул; или путем парентерального введения в форме растворов или суспензий; или посредством подкожного введения; или посредством ректального введения в форме суппозитория; или трансдермально.

Сухие порошковые композиции и находящиеся под давлением HFA аэрозоли соединений по изобретению могут быть введены посредством пероральной или назальной ингаляции. Для ингаляции соединение желательно является мелкоизмельченным. Мелкоизмельченное соединение предпочтительно имеет масс-медианный диаметр менее 10 мкм и может быть суспендировано в смеси пропеллентов с помощью диспергирующего агента, такого как C₈-C₂₀-жирная кислота или ее соль, (например олеиновая кислота), соль желчной кислоты, фосфолипид, алкилсахарид, перфторированное или полиэтоксильрованное поверхностно-активное вещество или другой фармацевтически приемлемый диспергирующий агент.

Соединение по изобретению также может быть введено посредством сухого порошкового ингалятора. Ингалятор может представлять собой одно- или многодозовый ингалятор и может представлять собой ингалятор сухого порошка, приводимый в действие дыханием.

Одной возможностью является смешивание мелкоизмельченного соединения по изобретению с веществом-носителем, например моно-, ди- или полисахаридом, сахарным спиртом или другим полиолом. Подходящими носителями являются сахара, например лактоза, глюкоза, раффиноза, мелезитоза, лактитол, мальтитол, трегалоза, сахароза, маннит; и крахмал. Альтернативно мелкоизмельченное соединение может быть покрыто оболочкой другого вещества. Порошковая смесь может также быть распределена в твердые желатиновые капсулы, каждая из которых содержит желательную дозу активного соединения.

Другой возможностью является переработка мелкоизмельченного порошка в сферы, которые разламываются в процессе процедуры ингаляции. Данный сферонизированный порошок может быть заполнен в лекарственный резервуар многодозового ингалятора, например известный как Turbuhaler®, в котором дозирующий элемент отмеряет желательную дозу, которую затем вводят ингаляцией пациенту. С помощью данной системы активный ингредиент, с веществом-носителем или без него, доставляют пациенту.

Для перорального введения соединение по изобретению может быть смешано с адьювантом или носителем, например лактозой, сахарозой, сорбитолом, маннитом; крахмалом, например картофельным крахмалом, кукурузным крахмалом или амилопектином; производным целлюлозы; связывающим агентом, например желатином или поливинилпирролидоном; и/или смазывающим агентом, например магния стеаратом, кальция стеаратом, полиэтиленгликолем, воском, парафином и подобным, и затем спрессовано в таблетки. Когда требуются покрытые оболочкой таблетки, ядра, полученные, как описано выше, могут быть покрыты оболочкой с помощью концентрированного сахарного раствора, который может содержать, например, аравийскую камедь, желатин, тальк и диоксид титана. Альтернативно, таблетка может быть покрыта оболочкой подходящего полимера, растворенного в легколетучем органическом растворителе.

Для получения мягких желатиновых капсул, соединение по изобретению можно смешивать, например, с растительным маслом или полиэтиленгликолем. Твердые желатиновые капсулы могут содержать гранулы соединения с использованием любого из вышеупомянутых эксципиентов для таблетки. Также жидкими или полутвердыми композициями соединения по изобретению могут быть заполнены твердые желатиновые капсулы.

Жидкие препараты для перорального применения могут находиться в форме сиропов или суспензий, например растворов, содержащих соединение по изобретению, где остальное представляет собой

сахар и смесь этанола, воды, глицерина и пропиленгликоля. Возможно такие жидкие препараты могут содержать красящие агенты, ароматизирующие агенты, сахарин и/или карбоксиметилцеллюлозу в качестве загущающего агента или другие эксципиенты, известные специалисту в данной области.

В частности, соединения по настоящему изобретению и его соли можно использовать в лечении воспалительных заболеваний, таких как (но без ограничения ими) ревматоидный артрит, остеоартрит, астма, аллергический ринит, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), псориаз и воспалительное заболевание кишечника, соединения по изобретению можно комбинировать со следующими агентами: нестероидными противовоспалительными агентами (здесь ниже NSAID), включая неселективные ингибиторы циклооксигеназы COX-1/COX-2, применяемые либо местно, либо системно (такие как пироксикам, диклофенак, пропионовые кислоты, такие как напроксен, флурбипрофен, фенопрофен, кетопрофен и ибупрофен, фенаматы, такие как мефенаминовая кислота, индометацин, сулиндак, азапропазон, пиразолоны, такие как фенилбутазон, салицилаты, такие как аспирин); селективные ингибиторы COX-2 (такие как мелоксикам, целекоксиб, рофекоксиб, валдекоксиб, лумарококсиб, парекоксиб и эторикоксиб); доноры оксида азота, ингибирующие циклооксигеназу (CINOD); глюкокортикостероиды (вводимые местным, пероральным, внутримышечным, внутривенным или внутрисуставным путями); метотрексат; лефлуномид; гидроксихлорохин; d-пеницилламин; ауранофин или другие парентеральные или пероральные препараты золота; анальгетики; диацереин; внутрисуставные терапевтические средства, такие как производные гиалуроновой кислоты; и пищевые добавки, такие как глюкозамин.

Соединения по изобретению могут также быть введены вместе с другими соединениями, используемыми для лечения указанных выше состояний.

Изобретение следовательно также относится к комбинационной терапии, где соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтическую композицию или композицию, содержащую соединение по изобретению, вводят одновременно или последовательно или в виде комбинированного препарата с другим терапевтическим агентом или агентами для лечения одного или более состояний, перечисленных выше.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли вместе с цитокином или агонистом или антагонистом функции цитокина (включая агенты, которые действуют на цитокиновый сигнальный путь, такие как модуляторы SOCS системы), включая альфа-, бета- и гамма-интерфероны; инсулинподобный фактор роста I типа (IGF-1); интерлейкины (IL), включая IL1-17, и антагонисты или ингибиторы интерлейкина, такие как анакинра; ингибиторы фактора альфа некроза опухоли (TNF- α), такие как моноклональные анти-TNF-антитела (например инфликсимаб; адалимумаб и CDP-870) и антагонисты TNF-рецептора, включая молекулы иммуноглобулина (такие как этанерсепт) и низкомолекулярные агенты, такие как пентоксифиллин.

Кроме того изобретение относится к комбинации соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли с моноклональным антителом, нацеленным на В-лимфоциты (такие как CD20 (ритуксимаб), MRA-aIL16R) или Т-лимфоциты (CTLA4-Ig, HuMax II-15).

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли с модулятором функции хемокиновых рецепторов, таким как антагонист CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 и CCR11 (для C-С-семейства); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 и CXCR5 (для C-X-C-семейства) и CX₃CR1 для C-X₃-С-семейства.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, с ингибитором матриксных металлопротеаз (MMP), т.е. стромелизинами, коллагеназами и желатиназами, а также агреканазой; особенно коллагеназой-1 (MMP-1), коллагеназой-2 (MMP-8), коллагеназой-3 (MMP-13), стромелизином-1 (MMP-3), стромелизином-2 (MMP-10) и стромелизином-3 (MMP-11) и MMP-9 и MMP-12, включая такие агенты, как доксициклин.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора биосинтеза лейкотриенов, ингибитора 5-липоксигеназы (5-LO) или антагониста белка активации 5-липоксигеназы (FLAP), такого как зилейтон; АВТ-761; фенлейтон; тепоксалин; Abbott-79175; Abbott-85761; N-(5-замещенный)-тиофен-2-алкилсульфонамид; 2,6-дитрет-бутилфенолгидразоны; метокситетрагидропираны, такие как Zenesa ZD-2138; соединение SB-210661; пиридинил-замещенные 2-цианофталиновые соединения, такие как L-739,010; 2-цианохинолиновое соединение, такое как L-746,530; или индольное или хинолиновое соединение, такое как МК-591, МК-886 и BAY x 1005.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и антагониста рецептора лейкотриенов (LT) B₄, LTC₄, LTD₄ и LTE₄, выбранного из группы, состоящей из фенотиазин-3-лов, таких как L-651,392; амидиносоединений, таких как CGS-25019c; бензоксаламинов, таких как онтазоласт; бензолкарбохимидаминов, таких как BIII 284/260; и таких соединений как зафирлукаст, аблукаст, монтелукаст, пранлукаст, верлукаст (МК-679), RG-12525, Ro-245913, иралукаст (CGP 45715A) и BAY x 7195.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению или его фарма-

цевтически приемлемой соли и ингибитора фосфодиэстеразы (PDE), такого как метилксантин, включая теофиллин и аминофиллин; селективный ингибитор изофермента PDE, включая изоформу PDE4 ингибитора PDE4D, или ингибитор PDE5.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и антагониста гистаминовых рецепторов 1 типа, такого как цетиризин, лоратадин, дезлоратадин, фексофенадин, акривастин, терфенандин, астемизол, азеластин, левокабастин, хлорфенирамин, прометазин, циклизин или мизоластин; применяемым перорально, местно или парентерально.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора протонного насоса (такого как омепразол) или гастропротективного антагониста гистаминового рецептора 2 типа.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и антагониста гистаминового рецептора 4 типа.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и агониста альфа-1/альфа-2 адренорецептора сосудосуживающего симпатомиметического агента, такого как пропилгекседрин, фенилэфрин, фенилпропаноламин, эфедрин, псевдоэфедрин, нафазолина гидрохлорид, оксиметазолина гидрохлорид, тетрагидрозолина гидрохлорид, хлорметазолина гидрохлорид, трамазолина гидрохлорид или этилнорепинефрина гидрохлорид.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и хромогена, такого как натрия хромогликат или недокромил натрия.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли с глюкокортикоидом, таким как флунисолид, триамцинолона ацетонид, беклометазона дипропионат, будесонид, флутиказона пропионат, циклесонид или мометазона фуруат.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли с агентом, который модулирует ядерные гормональные рецепторы такие как PPAR (рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом).

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли с иммуноглобулином (Ig), или препаратом Ig, или антагонистом, или анти-телом, модулирующим функцию Ig, таким как анти-IgE (например омализумаб).

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и другого системно или местно применяемого проовоспалительного агента, такого как талидомид или его производное, ретиноид, дитранол или кальципотриол.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и к комбинации аминсалицилатов и сульфамида, такого как сульфасалазин, месалазин, балсалазид и олсалазин; и иммуномодулирующих агентов, таких как тиопурины, и кортикостероидов, таких как будесонид.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли с антибактериальным агентом, таким как производное пенициллина, тетрациклин, макролид, бета-лактам, фторхинолон, метронидазол, ингаляционный аминогликозид; противовирусным агентом, включая ацикловир, фамцикловир, валацикловир, ганцикловир, цидофовир, амантадин, рибавирин, занамавир и оселтамавир; ингибитором протеазы, таким как индинавир, нелфинавир, ритонавир и саксинавир; нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы таким как диданозин, ламивудин, ставудин, залцитабин или зидовудин; или нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы, таким как невирапин или эфавиренз.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и сердечно-сосудистого агента, такого как блокатор кальциевого канала, блокатор бета-адренорецептора, ингибитор ангиотензин-конвертирующего фермента (ACE), антагонист рецептора ангиотензина-2; липид-понижающий агент, такой как статин или фибрат; модулятор морфологии кровяных клеток, такой как пентоксифиллин; тромболитик, или антикоагулянт, такой как ингибитор агрегации тромбоцитов.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и ЦНС-агента, такого как антидепрессант (такой как сертралин), антипаркинсоническое лекарственное средство (такое как депренил, L-допа, ропинирол, прамипексол, ингибитор МАОВ (моноаминоксидазы В), такой как селегин и расагилин, ингибитор comP, такой как тасмар, А-2-ингибитор, ингибитор обратного захвата дофамина, антагонист NMDA (N-метил-D-аспартат), никотиновый агонист, дофаминовый агонист или ингибитор нейрональной синтазы окиси азота), или антиальцгеймеровское лекарственное средство, такое как донепезил, ривастигмин, такрин, ингибитор COX-2 (циклооксигеназы-2), пропентофиллин или метрифонат.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и агента для лечения острой или хронической боли, такой как центрально или периферически действующий анальгетик (например опиоид или его производное), карбамазепин, фенитоин, натрия валпроат, амитриптилин или другие антидепрессанты, парацетамол или нестероидный

противовоспалительный агент.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли с парентерально или местно применяемым (включая ингаляционный) местным анестезирующим агентом, таким как лингокаин или его производное.

Соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль также можно использовать в комбинации с антиостеопорозным агентом, включающим гормональный агент, такой как ралоксифен, или бифосфонатом, таким как алендронат.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли с: (1) ингибитором триптазы; (2) антагонистом тромбоцитарного активирующего фактора (PAF); (3) ингибитором интерлейкин-превращающего фермента (ICE); (4) ингибитором IMPDH (инозинмонофосфатдегидрогеназы); (5) ингибиторами адгезионных молекул, включая антагонист VLA-4 (очень поздний антиген-4); (6) катепсином; (7) ингибитором киназы, таким как ингибитор тирозинкиназы (такой как Btk, Itk, Jak3 или MAP, например гефитиниб или иматиниба мезилат), сериновой/треонининовой киназы (таким как ингибитор MAP киназы, такой как p38, JNK, протеинкиназы A, B или C или IKK), или киназы, вовлеченной в клеточный цикл регуляции (такой как циклин-зависимая киназа); (8) ингибитор глюкоза-6-фосфат-дегидрогеназы; (9) антагонист кинин-B₁- или B₂-рецептора; (10) противовоспалительный агент, например колхицин; (11) ингибитор ксантиноксидазы, например аллопуринол; (12) урикозурический агент, например пробенецид, сульфипиразон или бензбромарон; (13) стимулятор секреции гормона роста; (14) трансформирующий ростовой фактор (TGFP); (15) тромбоцитарный фактор роста (PDGF); (16) фактор роста фибробластов, например основной фактор роста фибробластов (bFGF); (17) гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF); (18) капсаициновый крем; (19) антагонист тахикининового рецептора NK₁ или NK₃, такой как NKP-608C, SB-233412 (талнетант) или D-4418; (20) ингибитор эластазы, такой как UT-77 или ZD-0892; (21) ингибитор TNF-альфа-конвертирующего фермента (TACE); (22) ингибитор индуцибельной синтазы окиси азота (iNOS); (23) молекула гомологичная хемоаттрактантному рецептору, экспрессируемая на клетках TH2 (такая как антагонист CRTH2); (24) ингибитор P38; (25) агент модулирования функции Toll-подобных рецепторов (TLR), (26) агент модулирования активности пуринергических рецепторов, такой как P2X7; (27) ингибитор активации транскрипционного фактора, такой как NFkB, API или STATS; или (28) агонист глюкокортикоидного рецептора (GR-рецептора).

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложена комбинация (например для лечения COPD, астмы или аллергического ринита) соединения формулы (I) и одного или более агентов, выбранных из перечня, включающего:

- нестероидный агонист глюкокортикоидного рецептора (GR-рецептора);
- ингибитор PDE4, включая ингибитор изоформы PDE4D;
- модулятор функции хемокинового рецептора (такой как антагонист рецептора CCR1);
- стероид (такой как будесонид) и
- ингибитор функции p38 киназы.

Соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль можно также использовать в комбинации с существующим терапевтическим агентом для лечения рака, например, подходящие агенты включают:

(1) антипролиферативное/антинеопластическое лекарственное средство или его комбинацию, как они используются в медицинской онкологии, такое как алкилирующий агент (например, цисплатин, карбоплатин, циклофосфамид, азотистый иприт, мелфалан, хорамбуцил, бусульфан или нитрозомочевина); антиметаболит (например, антифолат, такой как фторпиримидин, такой как 5-фторурацил или тегафур, ралтитрексед, метотрексат, цитозина арабинозид, гидроксимочевина, гемцитабин или паклитаксел); противоопухолевый антибиотик (например, антрациклин, такой как адриамицин, блеомицин, доксорубицин, дауномицин, эпирубицин, идарубицин, митомицин-С, дактиномицин или митрамицин); антимитотический агент (например, алкалоид барвинка такой как винкристин, винбластин, виндезин или винорелбин, или таксан, такой как таксол или таксотер); или ингибитор топоизомеразы (например, эпиподофиллотоксин, такой как этопозид, тенипозид, амсакрин, топотекан или кампотецин);

(2) цитостатический агент, такой как антиэстроген (например тамоксифен, торемифен, ралоксифен, дролоксифен или иодоксифен), негативный регулятор рецептора эстрогена (например фулвестрант), антиандроген (например бикалутамид, флутамид, nilутамид или ципротерона ацетат), антагонист LHRH (гормона, высвобождающего лютеинизирующий гормон) или агонист LHRH (например гoserелин, лейп-рорелин или бусерелин), прогестерон (например мегестрола ацетат), ингибитор ароматазы (например анастрозол, летрозол, воразол или экземестан) или ингибитор 5 α -редуктазы, такой как финастерид;

(3) агент, который ингибирует инвазию раковых клеток (например ингибитор металлопротеиназы, такой как маримастат или ингибитор функции урокиназного плазминоген-активирующего рецептора);

(4) ингибитор функции фактора роста, например антитела к фактору роста (например анти-erbB2 антитело трастузумаб, или анти-erbB1 антитело цетуксимаб [C225]), ингибитор фарнезилтрансферазы, ингибитор тирозинкиназы или ингибитор сериновой/треонининовой киназы, ингибитор семейства эпидермального фактора роста (например ингибитор EGFR семейства тирозинкиназ, такой как N-(3-хлор-4-

фторфенил)-7-метокси-6-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-амин (гефитиниб, AZD1839), N-(3-этинилфенил)-6,7-бис(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-амин (эрлотиниб, OSI-774) или 6-акриламидо-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-амин (CI 1033)), ингибитор семейства тромбозитарного фактора роста или ингибитор семейства фактора роста гепатоцитов;

(5) антиангиогенный агент, такой как агент, ингибирующий эффекты сосудистого эндотелиального фактора роста (например антитело против фактора роста сосудистых эндотелиальных клеток бевасизумаб, соединение, раскрытое в WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 или WO 98/13354), или соединение, которое работает посредством другого механизма (например линомид, ингибитор функции интегрина $\alpha v \beta 3$ или ангиостатин);

(6) агент, повреждающий сосуды, такой как комбетаостатин A4, или соединение, раскрытое в WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 или WO 02/08213;

(7) агент, используемый в антисмысловой терапии, например агент, направленный на одну из мишеней, перечисленных выше, такой как ISIS 2503, анти-ras антисмысловой агент;

(8) агент, применяемый в подходе с использованием генной терапии, например подходов с замещением аберрантных генов, таких как аберрантный p53 или аберрантный BRCA1 или BRCA2, GDEPT (ген-направленная ферментная пролекарственная терапия), таких как подходы с использованием цитозиндезаминазы, тимидинкиназы или бактериального фермента нитроредуктазы, и подходы с увеличением толерантности пациента к химиотерапии или радиотерапии, такие как генная терапия множественной лекарственной устойчивости; или

(9) агент, используемый в иммунотерапевтическом подходе, например ex-vivo и in-vivo подходов с увеличением иммуногенности опухолевых клеток пациента, таких как трансфекция цитокинами, такими как интерлейкин 2, интерлейкин 4 или гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, подходов с уменьшением Т-клеточной энергии, подходов с использованием трансфицированных иммунных клеток, таких как цитокин-трансфицированные дендритные клетки, подходов с использованием цитокин-трансфицированных опухолевых клеточных линий и подходов с использованием антиидиотипических антител.

Соединения формулы (I), указанные выше, могут быть превращены в их фармацевтически приемлемую соль, например соль присоединения кислоты, такую как гидрохлорид (например дигидрохлорид), гидробромид (например дигидробромид), трифторацетат (например дитрифторацетат), сульфат, фосфат, ацетат, фумарат, малеат, тартрат, лактат, цитрат, пируват, сукцинат, оксалат, метансульфонат или паратолуолсульфонат.

Изобретение далее будет проиллюстрировано, но не ограничено посредством ссылки на следующие ниже примеры, где использовались следующие общие методы.

Общие методы

¹H-ЯМР спектр регистрировали на приборе Varian Inova 400 МГц или Varian Mercury-VX 300 МГц. Центральные пики хлороформа-d (δ_H 7,27 м.д. (миллионные доли)), диметилсульфоксида-d₆ (δ_H 2,50 м.д.), ацетонитрила-d₃ (δ_H 1,95 м.д.) или метанола-d₄ (δ_H 3,31 м.д.) использовали в качестве внутренних стандартов. Колоночную хроматографию проводили, используя силикагель: Fisher Scientific диоксид кремния 60A, размер частиц 35-70 мкм, Davisil® или 0,040-0,63 мм, предварительно заполненные Biotage KP-Sil картриджи. Если не указано иное, исходные вещества имелись в продаже. Все растворители и коммерческие реагенты были химически чистыми и использовались в том виде, как они были получены.

Следующий метод использовали для LC/MS (жидностная хроматография-масс-спектрометрия) анализа:

Прибор Agilent 1100; колонка Waters Symmetry C₁₈, 2,1 × 50 мм; масс APCI (химическая ионизация при атмосферном давлении) или мультимодовый (APCI + ESI (ионизация электрораспылением); скорость потока 1 мл/мин; длина волны 220 нм; Растворитель А: вода + 0,1% TFA (трифторуксусная кислота); Растворитель В: ацетонитрил + 0,1% TFA; Градиент 5-95%/В за 8 мин.

Производили очистку посредством препаративной HPLC на обращенной фазе, используя градиент ацетонитрила или метанола в 0,2%-ном водном растворе TFA или 0,1%-ной водной муравьиной кислоты, используя либо колонку SunFire™ prep C8 OBD™ 5 мкм 30 × 100 мм (Waters Corporation) со скоростью потока 35 мл/мин или градиент ацетонитрила или метанола в 0,1 %-ном водном растворе аммония ацетата или 0,1%-ной водной муравьиной кислоты, используя колонку Xbridge® 50 × 19 мм (Waters Corporation) со скоростью потока 18,5 мл/мин.

Общие методы для примеров 101-115 и 279-285

Следующий метод использовали для LC/MS анализа:

Конечные соединения анализировали, используя MS3, а промежуточные соединения - используя MS4

MS3: Прибор Waters Micromass ZQ квадрупольный масс-спектрометр, присоединенный к системе Hewlett Packard HP1100 LC. Инъекцию образца осуществляли при помощи автоматического пробоотборника Gilson 215. Спектрометр имел источник электрораспыления, оперирующий в режиме положительных и отрицательных ионов. Дополнительную детекцию осуществляли, используя Sedex 55 испаритель-

ный светорассеивающий детектор. Скорость потока 1 мл/мин; длина волны 254 нм; Растворитель А: вода + 0,1% муравьиная кислота; Растворитель В: ацетонитрил + 0,1% муравьиная кислота; Градиент 5-95% В за 20 мин.

MS4: Прибор Finnigan AQA единичный квадрупольный масс-спектрометр, связанный с системой Hewlett Packard 1050 LC с UV дионным матричным детектором и автоматическим пробоотборником. Спектрометр имеет источник электрораспыления, оперирующий в режиме положительного иона. Дополнительную детекцию осуществляли, используя Sedex 65 испарительный светорассеивающий детектор. Скорость потока 1 мл/мин; Длина волны 254 нм; Растворитель А: вода + 0,1% муравьиная кислота; Растворитель В: ацетонитрил + 0,1% муравьиная кислота; Градиент 5-95% В за 5 мин.

ЯМР спектр регистрировали на одном из трех приборов:

Varian Unity Inova 400 спектрометр, оперирующий при 400 МГц для ^1H , оборудованный 5 мм тройным резонансным зондом для инверсной детекции для детекции ^1H , ^{13}C , ^{31}P с магнитной областью, обеспеченной 9.4 Tesla Oxford instruments сверхпроводящим магнитом и Sun Microsystems SunBlade 1000 рабочей станцией в качестве хозяина.

Bruker Avance DRX 400 спектрометр, оперирующий при 400 МГц для ^1H , оборудованный 5 мм тройным резонансным TXI зондом для инверсной детекции для детекции ^1H , ^{13}C , ^{15}N с магнитной областью, обеспеченной 9.4 Tesla Oxford instruments сверхпроводящим магнитом и HP рабочей станцией wx5000, оперирующей под Windows XP с WIN-ЯМР программным обеспечением в качестве компьютера-хозяина.

Bruker Avance DPX 300 спектрометр, оперирующий при 300 МГц для ^1H , оборудованный стандартным 5 мм двойной частоты зондом для детекции ^1H и ^{13}C с магнитной областью, обеспеченной 7,05 Tesla Bruker сверхпроводящим магнитом и HP рабочей станцией, оперирующей под Windows 2000 с Bruker XWIN-ЯМР программным обеспечением в качестве компьютера-хозяина.

Колоночную хроматографию проводили, используя силикагель: Fluka силикагель 60, частицы размером 35-70 мкм, предварительно заполненные Teledyne Isco, Inc. RediSep®Rf картриджи или предварительно заполненный Isolute flash Si II SPE картриджи. Все растворители и покупные реагенты были химически чистыми и использовались в таком виде, как они были получены.

Очистку препаративной HPLC на обращенной фазе проводили, используя градиент ацетонитрила в 0,1% водном растворе TFA или 0,1% водной муравьиной кислоте, используя Phenomenex Gemini® C18 колонку (250 × 21,2 мм, 5 мкм) в качестве неподвижной фазы со скоростью потока 18 мл/мин.

Сокращения или термины, используемые в примерах, имеют следующие значения:

SCX:	Сильный катионный обмен - твердофазная экстракция на основе диоксида кремния с сульфоновокислым сорбентом
HPLC:	Высокоэффективная жидкостная хроматография
DCM:	Дихлорметан
DMF:	<i>N,N</i> -диметилформамид
NMP:	1-Метилпирролидин-2-он
THF:	тетрагидрофуран
TFA:	трифторуксусная кислота
DMSO:	диметилсульфоксид
водн:	водный
ч:	часы
мин:	минуты
г:	граммы
мл:	миллилитры
КТ:	комнатная температура
MP-	ионообменная смола, связанная с макропористым полимером,
TsOH65:	поставляемая Biotage
HATU	<i>O</i> -(7-Азабензотриазол-1-ил)- <i>N,N,N',N'</i> -тетраметилурия гексафторфосфат
NBS	<i>N</i> -бромсукцинимид
ТЗР	Пропанфосфоновой кислоты ангидрид
ТВАФ	тетрабутиламмония фторид
CDI	1,1'-Карбонилдиимидазол
MTBE	Метил- <i>трет</i> -бутиловый эфир

МСПВА мета-Хлорпербензойная кислота

Varian bond elute NH₂ картридж: сильный анионный обмен.

Твердофазная экстракция на основе диоксида кремния с NH₂-сорбентом.

трет-Бутил-1-окса-4,9-дiazаспиرو[5.5]ундекан-9-карбоксилата гидрохлоридную соль приобрели в WuXi Pharma Tech.

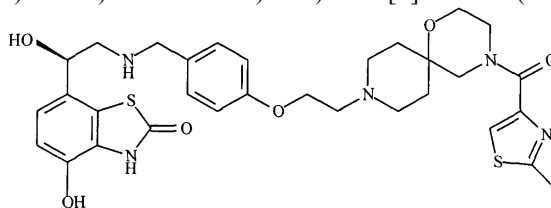
7-[(1R)-2-Амино-1-гидроксиэтил]-4-гидрокси-3H-бензотиазол-2-она ацетат или HCl соль (WO 2007027134, пример 1, стадия d) имеет 86-94% э.и. (энантиомерный избыток)

(R)-5-(2-амино-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-он WO 2004106333) имеет 92-96% э.и.

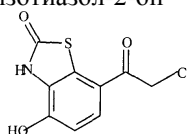
Пакет для названия указанных в заголовке/в подзаголовке соединений:

Struct=Name 9.0,7 от CambridgeSoft Corporation

Пример 1. (R)-4-Гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(4-(2-(4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этокси)бензиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она дитрифторацетат



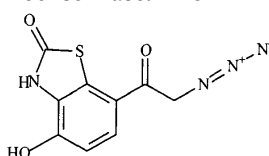
а) 7-(2-Хлорацетил)-4-гидрокси-3H-бензотиазол-2-он



Этанол (1500 мл) добавляли к смеси 7-ацетил-4-гидрокси-3H-бензотиазол-2-она (150 г) (WO 2004/016578) и бензилтриметиламмония дихлорйодата (374 г) в колбе, снабженной верхней мешалкой. Смесь нагревали до 78°C в течение 1 ч и оставляли охлаждаться до комнатной температуры в течение ночи. Смесь вливали в воду (2 л) и осадок собирали фильтрацией, промывали водой, фильтровали почти досуха и суспендировали в этилацетате. Смесь нагревали до кипения с обратным холодильником и оставляли охлаждаться до комнатной температуры при перемешивании. Твердое вещество собирали фильтрацией, промывали холодным этилацетатом (200 мл), затем ресуспендировали в диэтиловом эфире (1 л). Твердое вещество собирали, снова фильтровали и промывали эфиром (200 мл) и сушили в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 164 г.

m/z 244(M+H)⁺(APCI).

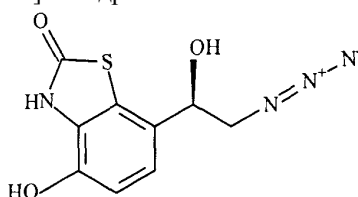
б) 7-(2-Азидоацетил)-4-гидрокси-3H-бензотиазол-2-он



7-(2-Хлорацетил)-4-гидрокси-3H-бензотиазол-2-он (пример 1, стадия а) (331 г) растворяли в N,N-диметилформамиде (1800 мл) и перемешивали в ледяной бане в течение 10 мин. Натрия азид (88,3 г) добавляли порциями в течение 15 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 72 ч и затем реакционную смесь делили на 3 равные части, и каждую гасили отдельно во льду и воде (2,5 л). Твердое вещество отфильтровывали, промывали водой (1 л) и ресуспендировали в ацетонитриле (1,5 л). Растворитель выпаривали, и добавляли дополнительную порцию ацетонитрила (1 л), и растворитель выпаривали снова, чтобы высушить продукт. Добавляли диэтиловый эфир (1,5 л) и смесь перемешивали с получением гомогенной суспензии. Твердое вещество собирали и сушили в вакууме при 35°C в течение 24 ч с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 285 г.

m/z 251 (M+H)⁺(APCI).

с) 7-[(1R)-2-Азидо-1-гидроксиэтил]-4-гидрокси-3H-бензотиазол-2-он



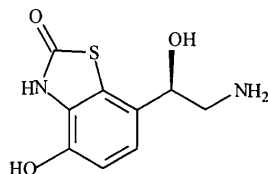
(1R,2S)-(+)-цис-1-Амино-2-инданол (149 г) добавляли порциями к комплексу боран-тетрагидрофуран (1 М в тетрагидрофуране, 2997 мл) в течение 25 мин, поддерживая температуру 20-25°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение еще 30 мин, охлаждали до 0°C и порциями добавляли 7-(2-азидоацетил)-4-гидрокси-3H-бензотиазол-2-он (пример 1, стадия б) (250 г), поддерживая температуру

0-5°C.

Реакционную смесь перемешивали в течение еще 1 ч при 0°C и затем гасили по каплям метанолом (350 г, 442 мл) (осторожно бурное выделение газа!). Экзотермия доводила температуру до 17°C. Реакционную смесь упаривали до коричневой пены и перерастворяли в этилацетате (1,2 л). Добавляли водную соляную кислоту (87 мл конц. HCl в 1,2 л воды) и смесь интенсивно перемешивали в течение 30 мин. Водный слой отделяли и промывали свежим этилацетатом (2 × 600 мл). Объединенный органический раствор промывали водой (1,2 л). Водный слой фильтровали через целит и экстрагировали этилацетатом (600 мл). Этилацетатные растворы объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали. Полученное твердое вещество суспендировали в 5%-ной смеси этанол/дихлорметан (2 л), перемешивали в течение 3 ч, фильтровали и сушили в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 213 г.

m/z 253(M+H)⁺(APCI).

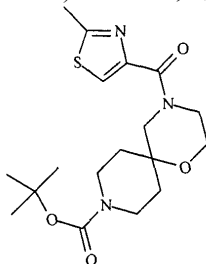
d) 7-[(1R)-2-Амино-1-гидроксиэтил]-4-гидрокси-3Н-бензотиазол-2-она ацетатная соль



Пасту 5%-ного палладия на углеводе типа 87L (22 г) добавляли к 7-[(1R)-2-азидо-1-гидроксиэтил]-4-гидрокси-3Н-бензотиазол-2-ону (пример 1, стадия с) (225 г), растворенному в этаноле (3 л). Реакционную смесь перемешивали под давлением водорода (3 бар) (3×10⁵ Па) в течение 48 ч. Дополнительно добавляли 10 г катализатора, и гидрирование продолжали в течение еще 5 суток. Реакционную смесь фильтровали, и твердое вещество (продукт + катализатор) суспендировали в этаноле (2,5 л), затем добавляли уксусную кислоту (150 мл) и все перемешивали в течение ночи. Смесь снова фильтровали для удаления катализатора палладия на углеводе. Раствор упаривали досуха и подвергали азеотропной перегонке с толуолом (2 × 1 л). Твердое вещество суспендировали в тетрагидрофуране (1 л) в течение 4 ч, фильтровали и сушили при 40°C в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 57 г.

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO) δ 6.85 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 4.54 (dd, 1H), 2.78-2.67 (m, 2H) + 5 обмениваемых протонов

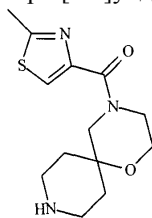
e) трет-Бутил-4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат



1-Пропанфосфоновой кислоты циклический ангидрид (1,57 М раствор в THF, 4,18 мл) добавляли к раствору трет-бутил-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата гидрохлорида (WuXi PharmaTech) (1,92 г), 2-метилтиазол-4-карбоновой кислоты (0,94 г) и триэтиламина (5,48 мл) в DMF (70 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь вливали в воду (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 200 мл). Объединенные органические растворы промывали водой (2 × 100 мл) и рассолом (100 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали в вакууме. Производили очистку хроматографией на силикагеле, элюируя этилацетатом, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде прозрачного масла. Выход 2,30 г.

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 7.95 (s, 1H), 3.80-3.45 (m, 8H), 3.18-2.96 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.77-1.62 (m, 2H), 1.43-1.31 (m, ПН)

f) (2-Метилтиазол-4-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона гидрохлорид

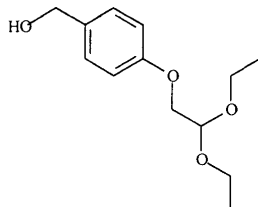


Трифторуксусную кислоту (10 мл) добавляли к раствору трет-бутил-4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (пример 1, стадия e) (2,3 г) в DCM (50 мл) при 0°C и полученную смесь перемешивали в течение 16 ч. Растворитель выпаривали в вакууме. Добавляли толуол (50 мл) и смесь упаривали в вакууме. Остаток растворяли в метаноле (20 мл) и наносили на картридж

SCX, предварительно увлажненный метанолом. Картридж промывали метанолом (250 мл) и элюировали 3 М аммиаком в метанольном растворе (150 мл). Элюент упаривали в вакууме и остаток растворяли в MeCN (100 мл). Добавляли HCl (1 М раствор в диэтиловом эфире, 10 мл), и растворитель выпаривали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения в виде желтого твердого вещества. Выход 1,90 г.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$, 90°C) δ 9.16 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 4.25 (s, 4H), 3.66-3.58 (m, 2H), 3.12-2.90 (m, 4H), 2.69 (s, 3H), 2.01-1.89 (m, 2H), 1.85-1.73 (m, 2H).

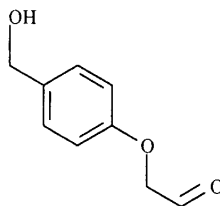
г) [4-(2,2-Диэтоксизтокси)фенил]метанол



Цезия карбонат (39,4 г) добавляли к раствору 4-гидроксиметилфенола (10 г) и 2-бром-1,1-диэтоксизтана (12,73 мл) в DMF (200 мл) и полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь вливали в воду (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×250 мл). Объединенные органические растворы промывали водой (250 мл) и рассолом (250 мл), затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Производили очистку хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от изогексана до диэтилового эфира, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде желтого масла. Выход 9,5 г.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.29-7.25 (m, 2H), 6.93-6.88 (m, 2H), 4.83 (t, $J = 5,2$ Гц, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.00 (d, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3.81-3.72 (m, 2H), 3.68-3.58 (m, 2H), 1.25 (t, $J = 7,0$ Гц, 6H). Один обмениваемый протон не наблюдался.

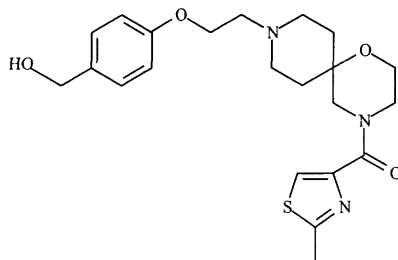
h) 2-(4-(Гидроксиметил)фенокси)ацетальдегид



2 М HCl (4 мл) добавляли к раствору 4-(2,2-диэтоксизтокси)фенил)метанола (пример 1, стадия г) (0,9 г) в ацетоне (20 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и полученный водный раствор экстрагировали этилацетатом (3×20 мл).

Объединенные органические растворы сушили над магния сульфатом, фильтровали и упаривали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения в виде прозрачной камеди, которую используют непосредственно на следующей стадии. Выход 0,50 г.

i) (9-(2-(4-(Гидроксиметил)фенокси)этил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-метилтиазол-4-ил)метанол

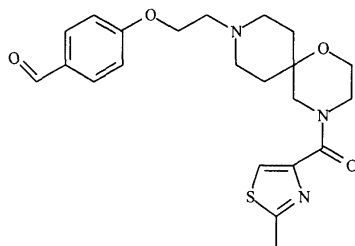


(2-Метилтиазол-4-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанола гидрохлорид (пример 1, стадия f) (0,38 г) добавляли к раствору 2-(4-(гидроксиметил)фенокси)ацетальдегида (пример 1, стадия h) (0,17 г) в NMP (10 мл) и уксусной кислоте (0,06 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем охлаждали в ледяной бане. Затем добавляли натрия триацетоксиборгидрид (0,32 г) и реакцию смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли метанолом (30 мл) и наносили на картридж SCX, предварительно увлажненный метанолом. Картридж промывали метанолом (250 мл) и элюировали 3 М аммиаком в метанольном растворе (150 мл). Элюент упаривали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией, элюируя смесью 95:5 этилацетат:триэтиламин, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде смолы. Выход 0,32 г.

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 7.86 (s, 1H), 7.23-7.16 (m, 2H), 6.85 (dt, $J = 8,7, 1,1$ Гц, 2H), 4.72-4.62

(m, 1H), 4.44-4.38 (m, 2H), 4.10-3.99 (m, 2H), 3.66 (d, J = 6,7 Гц, 4H), 3.61-3.55 (m, 2H), 2.71-2.64 (m, 5H), 2.47-2.42 (m, 4H), 1.76-1.64 (m, 2H), 1.59-1.45 (m, 2H).

ж) 4-(2-(4-(2-Метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этокс)бензальдегид

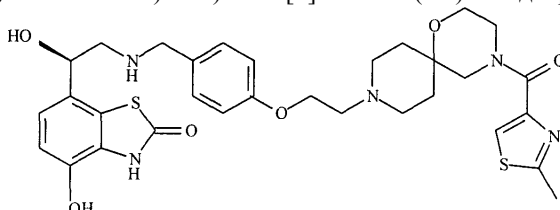


Диоксид марганца (0,65 г) добавляли к раствору (9-(2-(4-(гидроксиметил)фенокс)этил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-метилтиазол-4-ил)метанона (0,32 г) (пример 1, стадия i) в DCM (20 мл), и полученную черную суспензию нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. После охлаждения реакционную смесь пропускали через подушку целита. Подушку промывали DCM (2 × 30 мл) и объединенные фильтрат и промывки упаривали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения в виде смолы. Выход 0,25 г.

m/z 430(M+H)⁺ (APCI).

¹H ЯМР (300 МГц, D₆-DMSO) δ 9.86 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.88-7.83 (m, 2H), 7.13 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 4.26-4.11 (m, 2H), 3.77-3.46 (m, 6H), 2.78-2.65 (m, 5H), 2.48-2.34 (m, 4H), 1.76-1.36 (m, 4H).

к) (R)-4-Гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(4-(2-(4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этокс)бензиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она дитрифторацетат

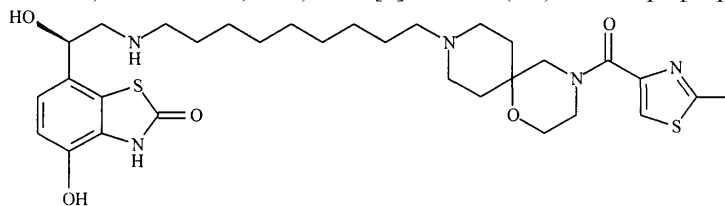


HCl (2M раствор в эфире, 0,29 мл) добавляли к раствору (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она ацетата (пример 1, стадия d) (0,17 г) в NMP (1 мл) и смесь перемешивали в течение 10 мин. Полученный раствор добавляли к раствору 4-(2-(4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этокс)бензальдегида (пример 1, стадия j) (0,25 г) в NMP (4 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и порциями добавляли натрия триацетоксиборгидрид (0,19 г). Полученную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь распределяли между фосфатным буфером, pH 7,2 (50 мл) и этилацетатом (50 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Водную фазу подщелачивали натрия бикарбонатом и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические растворы упаривали в вакууме. Остаток перерастворили в ацетонитриле (50 мл) и подкисляли трифторуксусной кислотой (1 мл). Добавляли толуол (50 мл) и смесь упаривали в вакууме. Полученную смолу растворяли в смеси ацетонитрила и воды (1:1, 10 мл) и фильтровали. Производили очистку препаративной HPLC (Sunfire™, градиент: 5-30%-ный ацетонитрил в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие продукт, объединяли, упаривали и остаток растирали с эфиром и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,35 г.

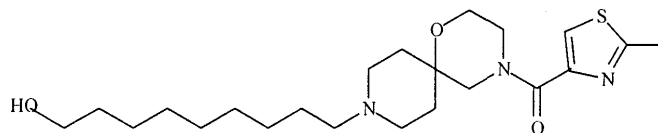
m/z 640 (M+H)⁺ (APCI).

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 11.26 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7.03 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 6.89 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6.75 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4.93-4.87 (m, 1H), 4.40-4.35 (m, 2H), 4.19-4.13 (m, 2H), 3.76-3.63 (m, 6H), 3.58-3.51 (m, 2H), 3.43-3.35 (m, 2H), 3.30-3.14 (m, 2H), 3.03-2.96 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.11-1.99 (m, 2H), 1.92-1.78 (m, 2H). Пять обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 2. (R)-4-Гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(9-(4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)нониламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она дитрифторацетат



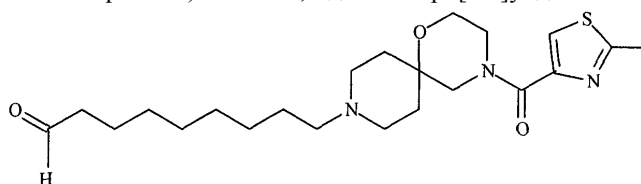
а) (9-(9-Гидроксинонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-метилтиазол-4-ил)метанон



9-Бромонonan-1-ол (0,29 г) добавляли к суспензии (2-метилтиазол-4-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона гидрохлорида (пример 1, стадия f) (0,4 г) в смеси триэтиламина (0,41 мл) и ацетонитрила (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 50°C. Растворитель выпаривали в вакууме и остаток распределяли между этилацетатом (30 мл) и насыщенным раствором натрия бикарбоната (30 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2 × 30 мл). Объединенные органический растворы промывали рассолом (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в метаноле (10 мл) и наносили на картридж SCX, предварительно увлажненный метанолом. Картридж промывали метанолом (10 мл) и элюировали 3 М аммиаком в растворе метанола (100 мл). Элюент упаривали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения в виде желтого масла. Выход 0,32 г.

¹H ЯМР (300 МГц, D₆-DMSO) δ 7.95 (s, 1H), 4.30 (t, J = 5,1 Гц, 1H), 3.78-3.44 (m, 8H), 3.42-3.33 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.35-2.14 (m, 8H), 1.71-1.57 (m, 2H), 1.55-1.19 (m, 12H).

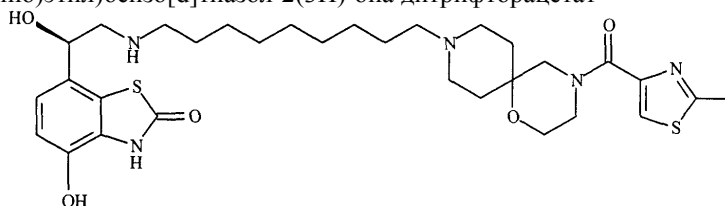
b) 9-(4-(2-Метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)нонанал



DMSO (0,32 мл) и триэтиламин (0,32 мл) добавляли к раствору 9-(9-гидроксинонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил(2-метилтиазол-4-ил)метанона (пример 2, стадия a) (0,32 г) в дихлорметане (5 мл). Смесь охлаждали в бане лед-соль и добавляли пиридин-триоксид серы (0,36 г). Реакционную смесь перемешивали при -10°C в течение 1 ч, затем оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение еще 3 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл), затем вливали в рассол (20 мл). Слои разделяли, и органический слой промывали рассолом (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Производили очистку хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 47,5:47,5:5 изогексан:этилацетат:триэтиламин до 95:5 этилацетат:триэтиламин с получением указанного в подзаголовке соединения в виде желтого масла. Выход 0,25 г.

¹H ЯМР (300 МГц, D₆-DMSO) δ 9.66 (t, J = 1,6 Гц, 1H), 7.95 (s, 1H), 3.72-3.46 (m, 8H), 3.31 (s, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.44-2.18 (m, 8H), 1.73-1.14 (m, 12H)

c) (R)-4-Гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(9-(4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)нониламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она дитрифторацетат

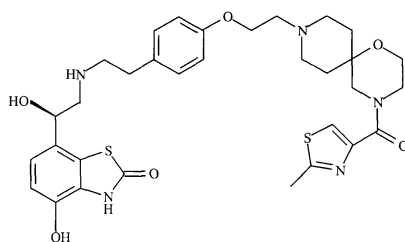


(R)-7-(2-Амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она гидрохлорид (WO 2007027134, пример 1, стадия d) (0,17 г) добавляли к раствору 9-(4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)нонанала (пример 2, стадия b) (0,23 г) и уксусной кислоты (0,03 мл) в метаноле (15 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин и охлаждали до 0°C. Затем добавляли натрия триацетоксиборгидрид (0,17 г) и смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток растворяли в смеси воды и ацетонитрила (1:1,5 мл). Производили очистку препаративной HPLC (Sunfire™, градиент: 5-30%-ный ацетонитрил в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали в вакууме. Остаток растирали с эфиром и упаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,15 г.

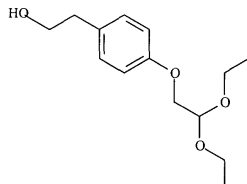
m/z 632 (M+H)⁺ (APCI).

¹H ЯМР (300 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 11.42 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.94 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6.78 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 5.02-4.93 (m, 1H), 3.78-3.56 (m, 6H), 3.33-3.23 (m, 1H), 3.07-2.88 (m, 8H), 2.69 (s, 3H), 2.07-1.89 (m, 4H), 1.75-1.62 (m, 4H), 1.3-1.24 (m, 10H) + 1 протон, скрытый пиком растворителя.

Пример 3. (R)-4-Гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(4-(2-(4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этокси)фенетиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она дигидрохлорид



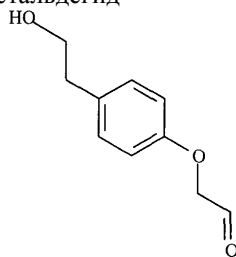
а) 2-(4-(2,2-диэтоксипропан-1-илокси)фенил)этанол



Цезия карбонат (28,3 г) добавляли к раствору 4-(2-гидроксиэтил)фенола (10 г) и 2-бром-1,1-диэтоксипропана (11,79 мл) в DMF (150 мл). Полученную суспензию нагревали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь вливали в воду (500 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3 × 200 мл). Объединенные органические растворы промывали водой (200 мл) и рассолом (200 мл), затем сушили над магния сульфатом, фильтровали и упаривали в вакууме. Производили очистку хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от изогексана до смеси 1:1 этилацетат:изогексан с получением указанного в подзаголовке соединения в виде желтого масла. Выход 10 г.

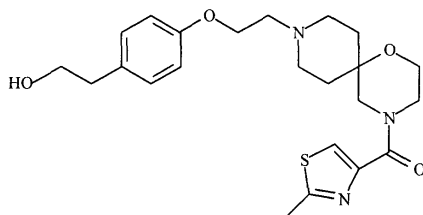
¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.14 (d, J = 6,9 Гц, 2H), 6.88 (d, J = 6,9 Гц, 2H), 4.83 (t, J = 5,0 Гц, 1H), 4.00 (d, J = 5,0 Гц, 2H), 3.87-3.70 (m, 4H), 3.70-3.56 (m, 2H), 2.81 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 1.25 (t, J = 6,9 Гц, 6H). ОН не наблюдался.

б) 2-(4-(2-Гидроксиэтил)фенокси)ацетальдегид



Концентрированную соляную кислоту (5 мл) добавляли к раствору 2-(4-(2,2-диэтоксипропан-1-илокси)фенил)этанола (пример 3, стадия а) (0,76 г) в 1,4-диоксане (10 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические растворы промывали водой (50 мл) и рассолом (50 мл), затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения, который использовали непосредственно. Выход 0,35 г.

с) (9-(2-(4-(2-Гидроксиэтил)фенокси)этил)-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-метилтиазол-4-ил)метанол

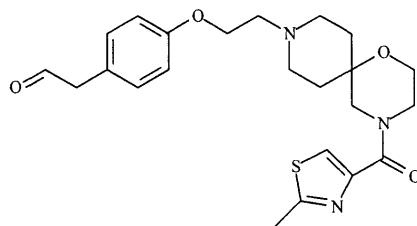


(2-Метилтиазол-4-ил)(1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанола гидрохлорид (пример 1, стадия f) (0,63 г) добавляли к раствору 2-(4-(2-гидроксиэтил)фенокси)ацетальдегида (пример 3, стадия b) (0,541 г) в смеси NMP (10 мл) и уксусной кислоты (0,11 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем охлаждали в ледяной бане. Затем добавляли натрия триацетоксиборгидрид (0,64 г) и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли метанолом (30 мл) и наносили на картридж SCX, предварительно увлажненный метанолом. Картридж промывали метанолом (100 мл) и элюировали 3 М аммиаком в метанольном растворе (100 мл). Элюент упаривали в вакууме и остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 95:5 этилацетат:триэтиламин с получением указанного в подзаголовке соединения в виде коричневого масла. Выход 0,74 г.

¹H ЯМР (300 МГц, D₆-DMSO) δ 7.86 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6.84-6.77 (m, 2H), 4.24-4.15 (m, 1H), 4.02 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 3.68-3.54 (m, 8H), 3.00 (s, 2H), 2.71-2.61 (m, 5H), 2.51-2.42 (m, 4H), 1.75-1.65

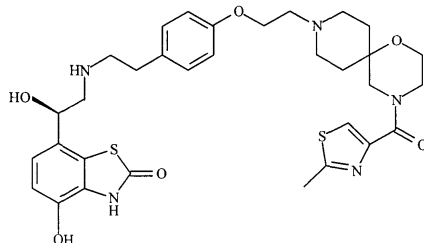
(m, 2H), 1.59-1.45 (m, 2H).

d) 2-(4-(2-(4-(2-Метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этоксифенил)ацетальдегид



Трифторуксусную кислоту (0,04 мл) добавляли к раствору 9-(2-(4-(2-гидроксиэтил)фенокси)этил)-4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4-аза-9-азониаспиро[5.5]ундекана (пример 3, стадия с) (0,22 г) в DCM (3 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 5 мин. Затем добавляли периодинан Десса-Мартина (0,31 г) и полученную смесь перемешивали в течение 5 мин. Затем добавляли смесь насыщенного раствора тиосульфата натрия (0,5 мл), раствора бикарбоната натрия (0,5 мл) и эфира (5 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 5 мин. Органический слой отделяли и промывали раствором натрия бикарбоната (1 мл) и водой (1 мл), затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения в виде прозрачного масла, которое использовали немедленно. Выход 0,19 г.

е) (R)-4-Гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(4-(2-(4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспи-ро[5.5]ундекан-9-ил)этоксифенетиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она дигидрохлорид

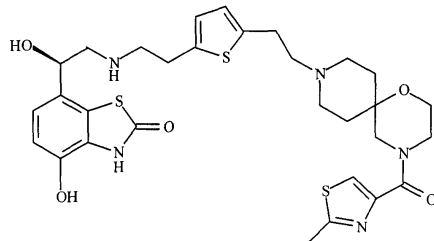


(R)-7-(2-Амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она гидрохлорид (WO 2007027134, пример 1, стадия d) (0,10 г) добавляли к раствору 2-(4-(2-(4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспи-ро[5.5]ундекан-9-ил)этоксифенил)ацетальдегида (пример 3, стадия d) (0,14 г) и уксусной кислоты (0,02 мл) в метаноле (1 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 5 мин. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,103 г), реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин и упаривали в вакууме. Остаток растворяли в смеси ацетонитрила и воды (1:1, 5 мл). Производили очистку препаративной HPLC (Sunfire™, градиент: 5-50%-ный ацетонитрил в 0,2% водной TFA). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали в вакууме. Остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл) и добавляли HCl в эфир (1M, 2 мл), затем растворитель выпаривали в вакууме. Остаток растирали с эфиром и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,075 г.

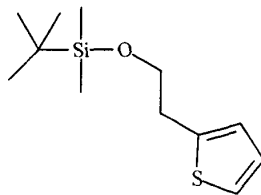
m/z 654 (M+H)⁺ (APCI).

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO) δ 11.50-11.14 (m, 2H), 9.22 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 6.98-6.92 (m, 3H), 6.78 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 5.0-4.96 (m, 1H), 4.42 (t, J = 5,1 Гц, 2H), 3.83-3.55 (m, 5H), 3.52-3.43 (m, 5H), 3.22-3.04 (m, 4H), 3.01-2.93 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.11-1.93 (m, 4H) + 2 протона, скрытых растворителем.

Пример 4. (R)-4-Гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(2-(5-(2-(4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспи-ро[5.5]ундекан-9-ил)этил)тиофен-2-ил)этиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она дитрифторацетат



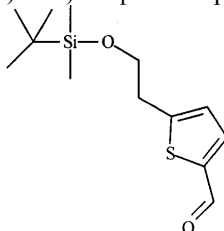
а) трет-Бутилдиметил(2-(тиофен-2-ил)этоксисилан



трет-Бутилдиметилсилилхлорид (12,66 г) добавляли порциями к 2-(2-тиенил)этанолу (9,0 г) и имидазолу (5,7 г) в DMF (35 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали водой, сушили над сульфатом натрия и растворители выпаривали в вакууме. Производили очистку хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетат:изогексан от 99:1 до 96:4 с получением указанного в подзаголовке соединения в виде прозрачного масла. Выход 16 г.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.13 (d, 1H), 6.92 (dd, $J = 5,0, 3,2$ Гц, 1H), 6.83-6.82 (m, 1H), 3.82 (t, $J = 6,7$ Гц, 2H), 3.03 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H), 0.97 (s, 9H), 0.03 (s, 6H).

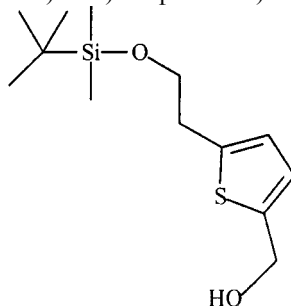
b) 5-(2-(трет-Бутилдиметилсилилокси)этил)тиофен-2-карбальдегид



н-Бутиллитий (2,5 М в гексанах, 30 мл) добавляли по каплям к раствору трет-бутилдиметил(2-(тиофен-2-ил)этокси)силана (пример 4, стадия a) (16 г) в тетрагидрофуране (250 мл) при -78°C . Реакционную смесь оставляли нагреваться до 0°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до -78°C и DMF (34 мл) добавляли в течение 10 мин. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь распределяли между водой и этилацетатом. Органический слой отделяли, промывали водой, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель выпаривали в вакууме. Производили очистку хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 93:7 изогексан: этилацетат, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде бесцветного масла. Выход 15,4 г.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.83 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 6.96 (d, 1H), 3.86 (t, $J = 6,3$ Гц, 2H), 3.06 (td, $J = 6,1, 0,1$ Гц, 2H), 0.88 (t, $J = 2,9$ Гц, 9H), 0.02 (s, 6H).

c) 5-(2-(трет-Бутилдиметилсилилокси)этил)тиофен-2-ил)метанол

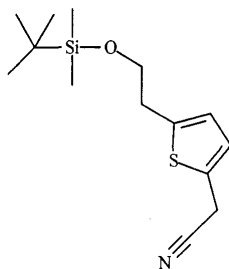


Натрия боргидрид (1,74 г) добавляли к раствору 5-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)тиофен-2-карбальдегида (12,4 г) (пример 4, стадия b) в этаноле (120 мл) при 0°C . Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 1 ч.

Реакционную смесь распределяли между рассолом и этилацетатом. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и растворитель выпаривали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 12,1 г.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6.82 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 6.69 (d, $J = 3,3$ Гц, 1H), 4.75 (d, $J = 4,9$ Гц, 2H), 3.81 (t, $J = 6,7$ Гц, 2H), 2.99 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H), 1.65 (t, $J = 5,5$ Гц, 1H), 0.89 (d, $J = 2,8$ Гц, 9H), 0.03 (d, $J = 3,1$ Гц, 6H).

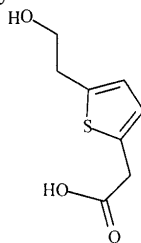
d) 2-(5-(2-(трет-Бутилдиметилсилилокси)этил)тиофен-2-ил)ацетонитрил



Трифенилфосфин (13,04 г) и тетрабромид углерода (15,71 г) добавляли одной порцией к раствору (5-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)тиофен-2-ил)метанола (пример 4, стадия с) (10,94 г) в DCM (20 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли тетраэтиламмония цианид (8,96 г). Смесь разбавляли дихлорметаном (10 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин. Реакционную смесь распределяли между дихлорметаном и рассолом. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель выпаривали в вакууме. Производили очистку хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом изогексан:этилацетат от 95:5 to 94:6 с получением указанного в подзаголовке соединения в виде желтого масла. Выход 7,6 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6.87-6.84 (m, 1H), 6.70-6.68 (m, 1H), 3.84 (d, J = 0,8 Гц, 2H), 3.80 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 2.97 (t, J = 6,5 Гц, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.03 (s, 6H).

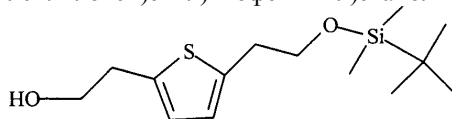
е) 2-(5-(2-Гидроксиэтил)тиофен-2-ил)уксусная кислота



Раствор 2-(5-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)тиофен-2-ил)ацетонитрила (пример 4, стадия d) (3 г) в этаноле (30 мл) добавляли к перемешиваемому раствору калия гидроксида (1,20 г) в воде (30 мл). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и полученную смесь распределяли между рассолом и этилацетатом. Водный слой охлаждали льдом, подкисляли добавлением по каплям концентрированной соляной кислоты и экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенные органические растворы промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель выпаривали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения в виде желтого твердого вещества. Выход 1,75 г.

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO) δ 12.44 (s, 1H), 6.72 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 6.67 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 4.76 (s, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.61-3.55 (m, 2H), 2.86 (t, J = 6,8 Гц, 2H).

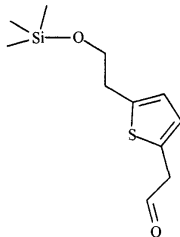
ф) 2-(5-(2-(трет-Бутилдиметилсилилокси)этил)тиофен-2-ил)этанол



трет-Бутилдиметилсилилхлорид (6,63 г) добавляли порциями к раствору имидазола (2,99 г) и 2-(5-(2-гидроксиэтил)тиофен-2-ил)уксусной кислоты (3,9 г) (пример 4, стадия е) в DMF (50 мл) в течение 20 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли THF (50 мл) и реакционную смесь охлаждали в ледяной бане. Затем добавляли раствор карбоната калия (4,05 г) в воде (50 мл), и смесь перемешивали в течение 20 мин. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и рассолом. Органический слой отделяли и промывали дважды рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в THF (80 мл) и добавляли по каплям комплекс боргидрида и тетрагидрофурана (1 М раствор в THF, 62,8 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч и гасили путем добавления по каплям метанола (30 мл). Растворители затем выпаривали в вакууме. Производили очистку хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 83:17 изогексан:этилацетат с получением указанного в подзаголовке соединения в виде желтой жидкости. Выход 4,6 г.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6.69-6.63 (m, 2H), 3.87-3.75 (m, 4H), 3.05-2.91 (m, 4H), 0.89 (s, 9H), 0.03 (s, 6H) + обмениваемые протоны

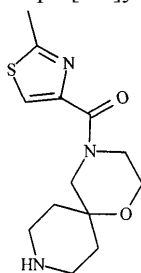
г) 2-(5-(2-(трет-Бутилдиметилсилилокси)этил)тиофен-2-ил)ацетальдегид



Десса-Мартина периодинан (0,38 г) добавляли к раствору 2-(5-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)тиофен-2-ил)этанола (пример 4, стадия f) (0,22 г) в дихлорметане (5 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли смесь насыщенного раствора натрия тиосульфата (5 мл), насыщенного раствора натрия бикарбоната (5 мл) и этилацетата (25 мл), и полученную смесь перемешивали в течение 10 мин. Органический слой отделяли и раствор промывали насыщенным раствором натрия бикарбоната (10 мл) и рассолом (10 мл), затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения в виде прозрачного масла, которое использовали немедленно. Выход 0,21 г.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.70 (t, $J = 2,2$ Гц, 1H), 6.73 (s, 2H), 3.83-3.78 (m, 4H), 2.98 (t, $J = 6,7$ Гц, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.02 (s, 6H)

h) (2-Метилтиазол-4-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро [5.5]ундекан-4-ил)метанона трифторацетат

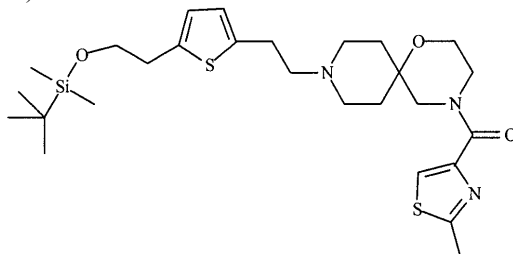


1-Пропанфосфоновой кислоты циклический ангидрид (1,57 М раствор в THF, 2,49 мл) добавляли к раствору трет-бутил-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата гидрохлорида (WuXi PharmaTech) (1 г), 2-метилтиазол-4-карбоновой кислоты (0,56 г) и триэтиламина (3,26 мл) в DMF (30 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь распределяли между водой (500 мл) и этилацетатом (200 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×150 мл). Объединенные органические растворы промывали водой (2×100 мл) и рассолом (100 мл), затем сушили над магния сульфатом, фильтровали и упаривали в вакууме. Производили очистку хроматографией на силикагеле, элюируя этилацетатом. Полученное масло растворяли в дихлорметане (30 мл) и добавляли по каплям трифторуксусную кислоту (3 мл). Все затем перемешивали в течение 1 ч и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали азеотропной перегонке дважды с толуолом (20 мл). Полученную смолу растирали с эфиром с получением указанного в подзаголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 1,20 г.

m/z 282 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (APCI).

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 8.59-8.18 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 3.86-3.49 (m, 6H), 3.22-2.86 (m, 4H), 2.69 (s, 3H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.74-1.58 (m, 2H).

i) (9-(2-(5-(2-(трет-Бутилдиметилсилилокси)этил)тиофен-2-ил)этил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-метилтиазол-4-ил)метанон

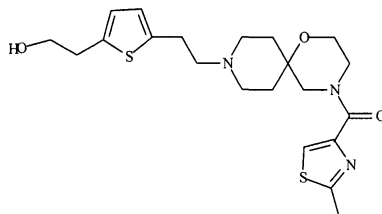


(2-Метилтиазол-4-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона трифторацетат (пример 4, стадия h) (0,25 г) добавляли к раствору 2-(5-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)тиофен-2-ил)ацетальдегида (0,2 г) (пример 4, стадия г) в смеси NMP (5 мл) и уксусной кислоты (0,04 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин, затем добавляли натрия триацетоксиборгидрид (0,22 г). Смесь перемешивали в течение 1 ч и вливали в буфер, pH 7,2 (50 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические вещества промывали буфером, pH 7,2 (50 мл) и рассолом (50 мл), затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Производили

очистку хроматографией на силикагеле, элюируя смесью изогексан:этилацетат:триэтиламин от 4:1:0,05 до 95:5 этилацетат:триэтиламин, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде желтого масла. Выход 0,23 г.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 7.86 (s, 1H), 6.62 (s, 2H), 3.76 (t, $J = 6,5$ Гц, 2H), 3.70-3.57 (m, 6H), 3.30 (t, $J = 7,0$ Гц, 2H), 2.91-2.81 (m, 4H), 2.68 (s, 3H), 2.44-2.37 (m, 4H), 1.74-1.66 (m, 2H), 1.58-1.49 (m, 2H), 0.88-0.84 (m, 9H), 0.01-0.00 (m, 6H).

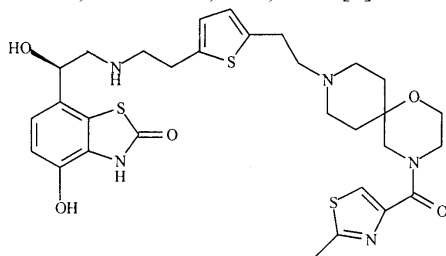
j) (9-(2-(5-(2-Гидроксиэтил)тиофен-2-ил)этил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-метилтиазол-4-ил)метанон



Концентрированную соляную кислоту (0,5 мл) добавляли к раствору (9-(2-(5-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)тиофен-2-ил)этил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-метилтиазол-4-ил)метанона (пример 4, стадия i) (0,235 г) в метаноле (5 мл) и полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. Растворитель выпаривали в вакууме и остаток подвергали азеотропной перегонке с толуолом и перерастворяли в метаноле (~2 мл). Остаток растворяли в метаноле (10 мл) и наносили на картридж SCX, предварительно увлажненный метанолом. Картридж промывали метанолом (100 мл) и элюировали 1 М аммиаком в метанольном растворе (100 мл). Элюент упаривали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения в виде желтого масла. Выход 0,12 г.

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 7.87 (s, 1H), 6.64 (s, 2H), 4.38 (t, $J = 4,9$ Гц, 1H), 3.70-3.51 (m, 8H), 2.84 (t, $J = 6,7$ Гц, 4H), 2.68 (s, 3H), 2.60-2.52 (m, 2H), 2.4-2.38 (m, 4H), 1.76-1.65 (m, 2H), 1.60-1.49 (m, 2H).

k) (R)-4-Гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(2-(5-(2-(4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этил)тиофен-2-ил)этиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она дитрифторацетат

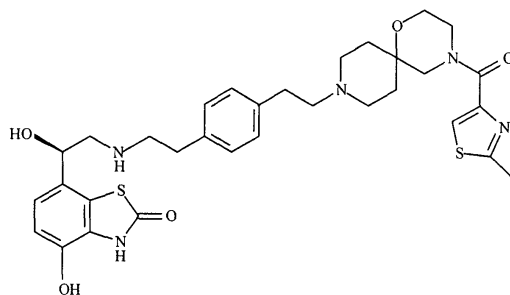


Трифторуксусную кислоту (0,02 мл) добавляли к раствору (9-(2-(5-(2-гидроксиэтил)тиофен-2-ил)этил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-метилтиазол-4-ил)метанона (пример 4, стадия j) (0,128 г) в DCM (5 мл) при 0°C и полученную смесь перемешивали в течение 5 мин. Затем добавляли периодинан Десса-Мартина (0,15 г) и смесь перемешивали в течение 10 мин. Добавляли смесь насыщенного раствора натрия тиосульфата (5 мл), насыщенного раствора натрия бикарбоната (5 мл) и этилацетата (25 мл), и смесь перемешивали в течение 10 мин. Водную фазу отделяли и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенные органические растворы промывали насыщенным раствором натрия бикарбоната (10 мл) и рассолом (10 мл), затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Остаток перерастворяли в MeOH (1 мл). Добавляли уксусную кислоту (0,04 мл), затем (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она гидрохлорид (WO 2007027134, пример 1, стадия d) (0,19 г) и смесь охлаждали до 0°C. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,157 г) и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в смеси ацетонитрила и воды (1:1,5 мл). Производили очистку препаративной HPLC (Sunfire™, Градиент: 5-50%-ный ацетонитрил в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие продукт, объединяли, упаривали в вакууме и остаток растирали с эфиром и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,04 г.

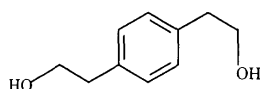
m/z 644 ($\text{M}+\text{H}^+$) (APCI).

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$, 90°C) δ 7.92 (s, 1H), 6.93 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 6.84-6.73 (m, 3H), 4.89 (dd, $J = 7,9$, 5,4 Гц, 1H), 3.74-3.62 (m, 6H), 3.44-3.07 (m, 14H), 2.68 (s, 3H), 2.11-1.93 (m, 2H), 1.89-1.72 (m, 2H). Шесть обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 5. (R)-4-Гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(4-(2-(4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этил)фенетиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она дитрифторацетат



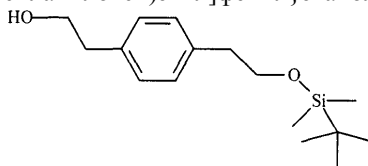
а) 2,2'-(1,4-фенилен)диэтанол



Комплекс боран-метилсульфид (2 М раствор в тетрагидрофуране, 80 мл) добавляли в течение 20 мин к перемешиваемому раствору 2,2'-(1,4-фенилен)диуксусной кислоты (10,20 г) в тетрагидрофуране (100 мл) и охлаждали в ледяной бане. Через 16 ч реакционную смесь осторожно гасили метанолом (40 мл). Раствор упаривали в вакууме и полученную смолу распределяли между этилацетатом и насыщенным водным хлоридом аммония. Этилацетатный раствор отделяли, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения в виде смолы. Выход 8,64 г.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.18 (s, 4H), 3.86 (t, 4H), 2.85 (t, 4H) + 2 обмениваемые протона.

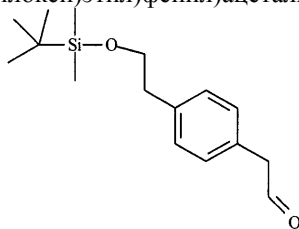
б) 2-{4-[2-(трет-Бутил-диметилсилилокси)этил]фенил}этанол



трет-Бутилдиметилхлорсилан (9,68 мл) добавляли к раствору 2,2'-(1,4-фенилен)диэтанола (пример 5, стадия а) (8,64 г) и имидазола (10,21 г) в сухом DMF (100 мл) и охлаждали в ледяной бане. Через 45 мин реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали три раза водой и упаривали в вакууме. Производили очистку хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 5:1 изогексан:этилацетат с получением указанного в подзаголовке соединения в виде бесцветного масла. Выход 6,20 г.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.21-7.13 (m, 4H), 3.92-3.76 (m, 4H), 2.92-2.76 (m, 4H), 0.89 (s, 9H), 0.02 (s, 6H)

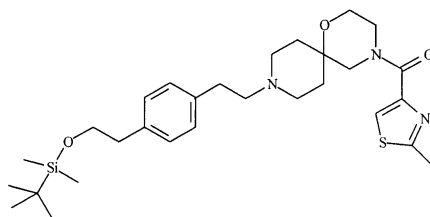
с) 2-(4-(2-(трет-Бутилдиметилсилилокси)этил)фенил)ацетальдегид



Периодинан Десса-Мартина (0,38 г) добавляли к раствору 2-(4-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)фенил)этанола (пример 5, стадия б) (0,21 г) в дихлорметане (5 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли смесь насыщенного раствора натрия тиосульфат (5 мл), насыщенного раствора натрия бикарбоната (5 мл) и этилацетата (25 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 10 мин. Органическую фазу отделяли и промывали насыщенным раствором натрия бикарбоната (2×10 мл) и рассолом (10 мл), затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде прозрачного масла, которое использовали немедленно. Выход 0,20 г.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9.74 (t, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7.23 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7.15 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 3.82 (t, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3.67 (d, $J = 2,6$ Гц, 2H), 2.83 (t, $J = 7,1$ Гц, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

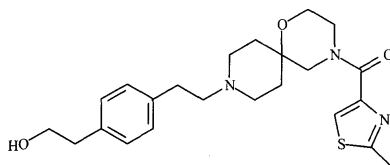
д) (9-(4-(2-(трет-Бутилдиметилсилилокси)этил)фенил)-1-окса-4,9-дизаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-метилтиазол-4-ил)метанол



(2-Метилтиазол-4-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона трифторацетат (пример 4, стадия h) (0,26 г) добавляли к раствору 2-(4-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)фенил)ацетальдегида (пример 5, стадия c) (0,2 г) и уксусной кислоты (0,04 мл) в NMP (5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин, затем добавляли натрия триацетоксиборгидрид (0,23 г). Смесь перемешивали в течение 1 ч, вливали в буфер с pH 7,2 (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические растворы промывали буфером, pH 7,2 (50 мл) и рассолом (50 мл), затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Производили очистку хроматографией на силикагеле, элюируя смесью от 80:15:5 изогексан:этилацетат:триэтиламин до 95:5 этилацетат:триэтиламин, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде желтого масла. Выход 0,30 г.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$, 90°C) δ 7.90 (s, 1H), 7.12 (s, 4H), 3.80 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H), 3.71-3.60 (m, 6H), 2.77-2.67 (m, 7H), 2.46-2.41 (m, 2H), 1.76-1.67 (m, 2H), 1.61-1.51 (m, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,02 (s, 6H) + 4 протона, скрытых пиком растворителя.

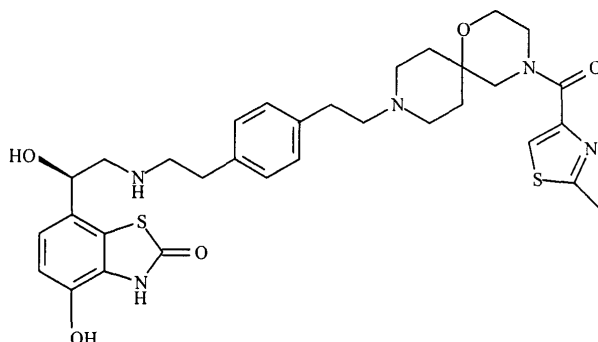
е) (9-(4-(2-Гидроксиэтил)фенетил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-метилтиазол-4-ил)метанон



Концентрированную соляную кислоту (0,5 мл) добавляли к раствору (9-(4-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)фенетил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-метилтиазол-4-ил)метанона (пример 5, стадия d) (0,3 г) в метаноле (5 мл) и полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. Растворитель выпаривали в вакууме и остаток подвергали азеотропной перегонке с толуолом и перерастворяли в метаноле (~2 мл). Остаток разбавляли метанолом (10 мл) и наносили на картридж SCX, предварительно увлажненный метанолом. Картридж промывали метанолом (100 мл) и элюировали 1 М аммиаком в метанольном растворе (100 мл). Элюент упаривали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения в виде прозрачного масла. Выход 0,2 г.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 7.86 (s, 1H), 7.09 (s, 4H), 4.24 (t, $J = 5,0$ Гц, 1H), 3.69-3.55 (m, 8H), 2.68 (s, 3H), 2.45-2.38 (m, 4H), 1.74-1.65 (m, 2H), 1.57-1.48 (m, 2H) + 6 протонов, скрытых пиками растворителя.

ф) (R)-4-Гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(4-(2-(4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этил)фенетиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она дитрифторацетат



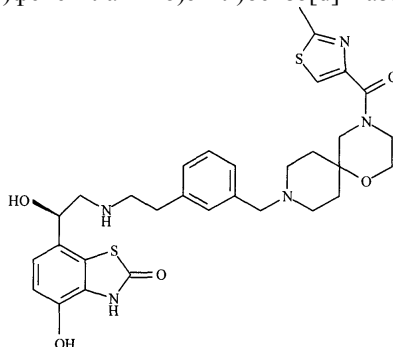
Трифторуксусную кислоту (0,04 мл) добавляли к раствору (9-(4-(2-гидроксиэтил)фенетил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-метилтиазол-4-ил)метанона (пример 5, стадия e) (0,21 г) в DCM (5 мл) при 0°C, и полученную смесь перемешивали в течение 5 мин. Затем добавляли периодинан Десса-Мартина (0,25 г) и смесь перемешивали в течение 10 мин. Добавляли смесь насыщенного раствора натрия тиосульфата (5 мл), насыщенного раствора натрия бикарбоната (5 мл) и этилацетата (25 мл) и смесь перемешивали в течение 10 мин. Водный слой отделяли и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенные органический растворы промывали насыщенным раствором натрия бикарбоната (10 мл) и рассолом (10 мл), затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Остаток перерастворяли в MeOH (1 мл). Добавляли уксусную кислоту (0,04 мл), затем (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она гидрохлорид (WO 2007027134, пример 1, стадия d) (0,19 г) и смесь

охлаждали до 0°C. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,157 г) и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в смеси ацетонитрила и воды (1:1,5 мл). Производили очистку препаративной HPLC (Sunfire™, градиент: 5-50%-ный ацетонитрил в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие продукт, объединяли, упаривали в вакууме и остаток растирали с эфиром и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,17 г.

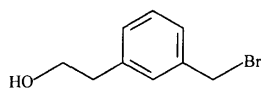
m/z 638(M+H)⁺(APCI).

¹H ЯМР (300 МГц, D₆-DMSO) δ 7.92 (s, 1H), 7.26-7.18 (m, 4H), 6.93 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6.77 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 4.96-4.87 (m, 1H), 3.76-2.90 (m, 20H), 2.68 (s, 3H), 2.14-1.75 (m, 4H). Шесть обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 6. (R)-4-Гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(3-((4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она дитрифторацетат



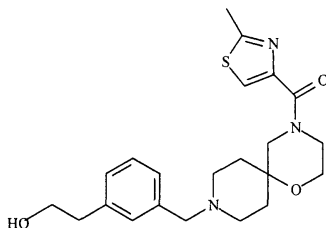
а) 2-(3-(Бромметил)фенил)этанол



Комплекс боран-диметилсульфид (2 М раствор в THF, 5,78 мл) добавляли по каплям к раствору 2-(3-(бромметил)фенил)уксусной кислоты (1,06 г) в THF (10 мл) при 0°C и полученную смесь перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь затем оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Затем добавляли метанол (5 мл) и смесь концентрировали в вакууме. Производили очистку хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от изогексана до диэтилового эфира, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 1 г.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.34-7.24 (m, 3H), 7.22-7.12 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.87 (t, J = 6,5 Гц, 2H), 2.87 (t, J = 6,5 Гц, 2H), OH не наблюдалась.

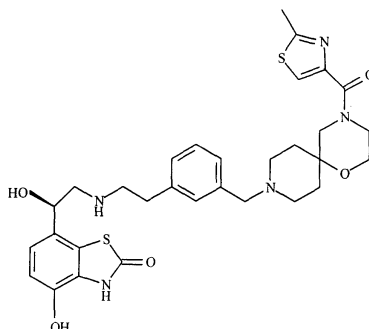
б) 9-(3-(2-Гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил(2-метилтиазол-4-ил)метанол



2-(3-(Бромметил)фенил)этанол (пример 6, стадия а) (0,11 г) добавляли к раствору (2-метилтиазол-4-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона трифторацетата (пример 4, стадия h) (0,2 г) и триэтиламина (0,17 мл) в ацетонитриле (5 мл) и полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель выпаривали в вакууме и остаток распределяли между этилацетатом (25 мл) и насыщенным раствором натрия бикарбоната (25 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали этилацетатом (2 × 25 мл). Объединенные органический растворы промывали рассолом (25 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Производили очистку хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 80:15:5 изогексан:этилацетат:триэтиламин до 95:5 этилацетат:триэтиламин с получением указанного в подзаголовке соединения в виде желтого масла. Выход 0,15 г.

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO) δ 7.85 (s, 1H), 7.18 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 7.12-7.04 (m, 3H), 4.24 (t, J = 5,1 Гц, 1H), 3.71-3.54 (m, 8H), 3.42 (s, 2H), 2.71 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.38-2.27 (m, 4H), 1.74-1.64 (m, 2H), 1.57-1.47 (m, 2H).

с) (R)-4-Гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(3-((4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она дитрифторацетат

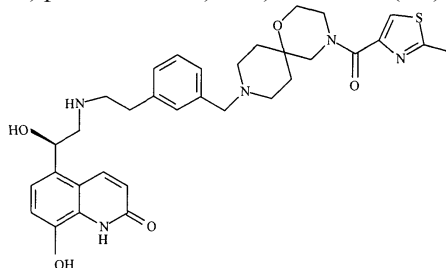


Трифторуксусную кислоту (0,03 мл) добавляли к раствору (9-(3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-метилтиазол-4-ил)метанона (пример 6, стадия b) (0,17 г) в DCM (5 мл) при 0°C и полученную смесь перемешивали в течение 5 мин. Затем добавляли периодинан Десса-Мартина (0,21 г) и смесь перемешивали в течение 10 мин. Добавляли смесь насыщенного раствора натрия тиосульфата (5 мл), насыщенного раствора натрия бикарбоната (5 мл) и этилацетата (25 мл) и смесь перемешивали в течение 10 мин. Водную фазу отделяли и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенные органический растворы промывали насыщенным раствором натрия бикарбоната (10 мл) и рассолом (10 мл), затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток перерастворяли в метаноле (25 мл). Добавляли уксусную кислоту (0,04 мл), затем (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она гидрохлорид (WO 2007027134, пример 1, стадия d) (0,16 г) и смесь охлаждали 0°C в ледяной бане, затем добавляли натрия триацетоксиборгидрид (0,16 г). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч и концентрировали. Остаток растворяли в смеси ацетонитрила и воды (1:1, 5 мл). Производили очистку препаративной HPLC (Sunfire™, градиент: 5-50%-ный ацетонитрил в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие продукт, объединяли, упаривали в вакууме и остаток растирали с эфиром и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,125 г.

m/z 624 (M+H)⁺ (APCI).

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 11.27 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.45-7.31 (m, 4H), 6.93 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6.77 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4.92 (dd, J = 7,9, 5,1 Гц, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.74-3.58 (m, 6H), 3.29-2.97 (m, 10H), 2.67 (s, 3H), 2.13-1.95 (m, 2H), 1.88-1.70 (m, 2H). Пять обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 7. (R)-8-Гидрокси-5-(1-гидрокси-2-(3-((4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)хинолин-2(1H)-она дитрифторацетат



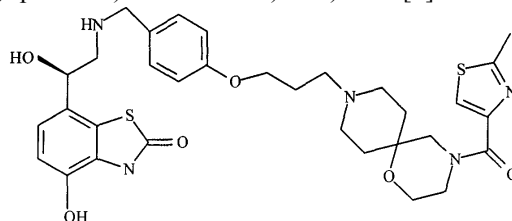
Трифторуксусную кислоту (0,02 мл) добавляли к раствору (9-(3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-метилтиазол-4-ил)метанона (пример 6, стадия b) (0,11 г) в DCM (5 мл) при 0°C и полученную смесь перемешивали в течение 5 мин. Затем добавляли периодинан Десса-Мартина (0,14 г) и смесь перемешивали в течение 10 мин. Добавляли смесь насыщенного раствора натрия тиосульфата (5 мл), насыщенного раствора натрия бикарбоната (5 мл) и этилацетата (25 мл) и смесь перемешивали в течение 10 мин. Водный слой отделяли и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенные органические растворы промывали насыщенным раствором натрия бикарбоната (10 мл), рассолом (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Остаток перерастворяли в метаноле (25 мл). Добавляли уксусную кислоту (0,02 мл), затем (R)-5-(2-амино-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-он (WO 2004106333) (0,09 г) и смесь охлаждали до 0°C в ледяной бане, затем добавляли натрия триацетоксиборгидрид (0,08 г). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч и концентрировали в вакууме. Остаток распределяли между этилацетатом (50 мл) и буфером, pH 7,2 (50 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Объединенные органический растворы промывали рассолом (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Производили очистку хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 95:5:0,5 до 92:8:0,8 DCM:метанол: водный аммиак '880'. Фракции, содержащие продукт, объединяли, упаривали и растворяли в THF (1 мл). Добавляли триэтиламина тригидрофторид (0,05 мл) и смесь перемешивали в течение ночи. Растворитель выпаривали в вакууме и остаток растворяли в смеси ацетонитрила и воды (1:1,5 мл). Производили очистку препаративной HPLC (Sunfire™, градиент: 5-50%-ный ацетонитрил в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие продукт, объединяли, упаривали в вакууме и

остаток растирали с эфиром и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,06 г.

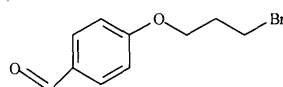
m/z 618(M+H)⁺(APCI).

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO) δ 8.16 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.47-7.30 (m, 4H), 7.13 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6.99 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6.54 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 5.35 (dd, J = 8,5, 4,1 Гц, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.74-3.57 (m, 4H), 3.32-2.98 (m, 12H), 2.67 (s, 3H), 2.12-1.92 (m, 2H), 1.87-1.67 (m, 2H). Шесть обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 8. (R)-4-Гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(4-(3-(4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)пропокси)бензиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она дитрифторацетат



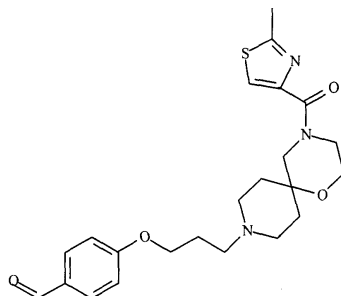
а) 4-(3-Бромпропокси)бензальдегид



1,3-дибромпропан (20,0 г) добавляли к перемешиваемой суспензии 4-гидроксибензальдегида (4,0 г) и карбоната калия (7,0 г) в ацетоне (80 мл). Через 16 ч смесь нагревали с обратным холодильником в течение еще 2 ч, охлаждали, фильтровали для удаления неорганических веществ и раствор упаривали в вакууме. Производили очистку хроматографией на силикагеле, элюируя изогексаном для удаления 1,3-дибромпропана, и затем смесью дихлорметан:изогексан 2:1, чтобы собрать указанное в подзаголовке соединение. Выход 3,45 г.

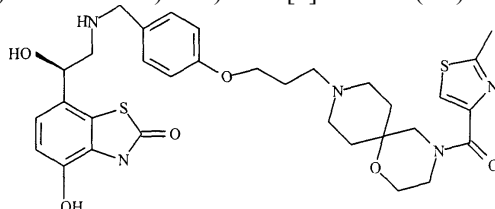
¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9.89 (s, 1H), 7.84 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 7.01 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 4.21 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3.62 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 2.36 (квинтет, J = 6,1 Гц, 2H)

б) 4-(3-(4-(2-Метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)пропокси)бензальдегид



Смесь (2-метилтиазол-4-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона трифторацетата (пример 4, стадия h) (0,244 г), 4-(3-бромпропокси)бензальдегида (пример 8, стадия а) (0,15 г) и триэтиламина (0,344 мл) в MeCN (2 мл) нагревали при 60°C. Через 16 ч реакционную смесь упаривали в вакууме. Производили очистку хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетат:триэтиламин 10:1, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде масла. Выход 0,24 г. m/z 444 (M+H)⁺ (APCI).

с) (R)-4-Гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(4-(3-(4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)пропокси)бензиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она дитрифторацетат



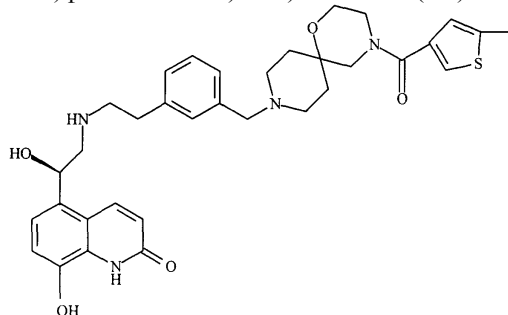
Хлористый водород (0,4 мл 1М раствора в диэтиловом эфире) добавляли к перемешиваемому раствору 4-(3-(4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)пропокси)бензальдегида (пример 8, стадия b) (0,15 г) и (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она ацетата (пример 1, стадия d) (0,15 г) в MeOH (15 мл). Через 5 мин добавляли цианоборгидрид натрия (0,05 г). Через 16 ч раствор концентрировали до ~ 2 мл и затем распределяли между этилацетатом и фосфатным буфером, pH 7,2 (20 мл). Этилацетатный раствор промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Остаток растворяли в смеси ацетонитрила и воды (1:1, 5

мл). Производили очистку препаративной HPLC (Sunfire™, градиент: 5-35%-ный ацетонитрил в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие продукт, объединяли, упаривали в вакууме и остаток растирали с эфиром и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,045 г.

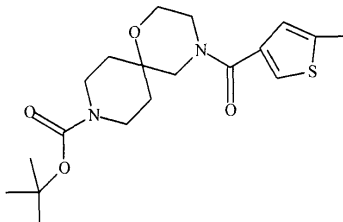
m/z 654 (M+H)⁺ (APCI).

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO) δ 7.92 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 6.98 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 6.89 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6.75 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4.91-4.84 (m, 1H), 4.18-4.04 (m, 4H), 3.78-2.94 (m, 14H), 2.71 (s, 3H), 2.19-2.00 (m, 4H), 1.85-1.66 (m, 2H). Шесть обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 9. (R)-8-Гидрокси-5-(1-гидрокси-2-(3-((4-(5-метилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)хинолин-2(1H)-она дитрифторацетат



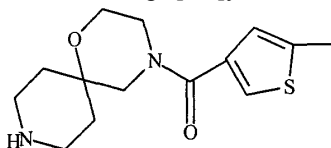
а) трет-Бутил-4-(5-метилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат



1-Пропанфосфоновой кислоты циклический ангидрид (1,57 М раствор в THF, 0,64 мл) добавляли к раствору трет-бутил-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата гидрохлорида (WuXi PharmaTech) (0,26 г), 5-метилтиофен-2-карбоновой кислоты (0,142 г) и триэтиламина (0,84 мл) в DMF (8 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь вливали в воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 200 мл). Объединенные органические растворы промывали водой (2 × 100 мл) и рассолом (100 мл), затем сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали в вакууме. Производили очистку хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетат:изогексан 1:1, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде прозрачного масла. Выход 0,32 г.

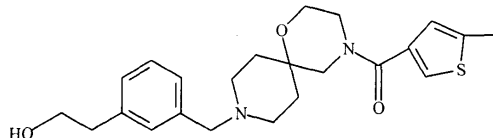
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.11 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6.72-6.69 (m, 1H), 3.78-3.67 (m, 8H), 3.60-3.51 (m, 2H), 3.19-3.10 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.86-1.79 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

б) (5-Метилтиофен-2-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона трифторацетат



трет-Бутил-4-(5-метилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат (пример 9, стадия а) (0,32 г) в DCM (3 мл) обрабатывали трифторуксусной кислотой (1,0 г). Через 2 ч реакционную смесь упаривали в вакууме и дважды подвергали азеотропной перегонке с толуолом с получением указанного в подзаголовке соединения, которое использовали непосредственно. Выход 0,32 г.

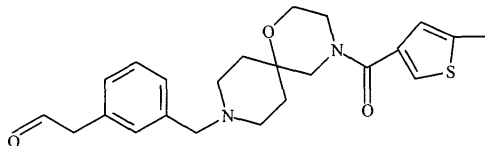
с) (9-(3-(2-Гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(5-метилтиофен-2-ил)метанон



2-(3-(Бромметил)фенил)этанол (пример 6, стадия а) (0,136 г) добавляли к перемешиваемому раствору (5-метилтиофен-2-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона трифторацетата (пример 9, стадия б) (0,250 г) и триэтиламина (0,278 мл) в MeCN (5 мл). Через 1 ч реакционную смесь концентрировали и наносили на колонку с силикагелем, элюируя смесью этилацетат:триэтиламин 95:5, с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,24 г.

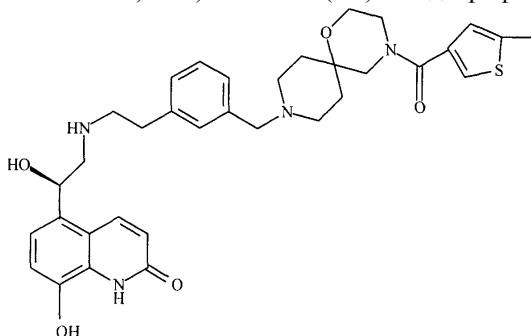
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.28-7.24 (m, 2H), 7.18-7.15 (m, 1H), 7.11-7.08 (m, 2H), 6.70-6.67 (m, 1H), 3.86 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 3.77-3.69 (m, 4H), 3.56 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.86 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 2.55-2.48 (m, 5H), 2.40-2.32 (m, 2H), 1.89-1.82 (m, 2H), 1.70-1.50 (2Hs под пиком воды). Один обмениваемый протон не наблюдался.

d) 2-(3-((4-(5-Метилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиرو[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенил)ацетальдегид



Периодинан Десса-Мартина (0,16 г) добавляли к перемешиваемому раствору (9-(3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(5-метилтиофен-2-ил)метанона (0,13 г) (пример 9, стадия c) и трифторуксусной кислоты (0,036 г) в DCM (4 мл) в атмосфере азота. Через 0,5 ч добавляли насыщенный раствор натрия тиосульфата (5 мл) и насыщенный раствор натрия бикарбоната (5 мл) и реакционную смесь дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органический экстракты промывали насыщенным раствором натрия бикарбоната и рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,13 г. Использовали непосредственно.

e) (R)-8-Гидрокси-5-(1-гидрокси-2-(3-((4-(5-метилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспи-ро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)хинолин-2(1H)-она дитрифторацетат

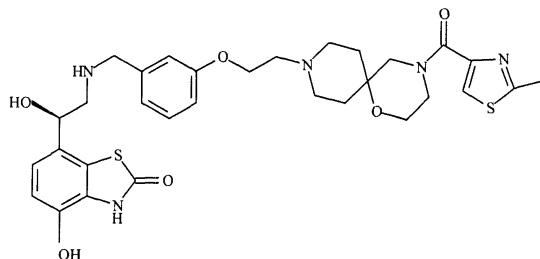


(R)-5-(2-Амино-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-он (WO 2004106333) (0,179 г) добавляли к перемешиваемому раствору 2-(3-((4-(5-метилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенил)ацетальдегида (пример 9, стадия d) (0,13 г) и уксусной кислоты (0,031 мл) в MeOH (5 мл). Через 5 мин добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,114 г). Через еще 15 мин добавляли этилацетат (30 мл) и реакционную смесь промывали буфером, pH 7, (30 мл) и упаривали в вакууме. Производили очистку хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 92:7:1, DCM:MeOH: водный аммиак '880' с получением силилированного промежуточного соединения. Данное промежуточное соединение растворяли в THF (2 мл) и добавляли триэтиламина тригидрофторид (0,062 мл). Через 16 ч реакционную смесь упаривали в вакууме, добавляли толуол (150 мл) и смесь упаривали в вакууме. Остаток растворяли в смеси ацетонитрила и воды (1:1, 5 мл). Производили очистку препаративной HPLC (Sunfire™, градиент: 5-50%-ный ацетонитрил в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие продукт, объединяли, упаривали в вакууме и остаток растирали с диэтиловым эфиром и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,05 г.

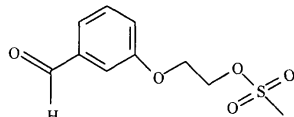
m/z 617(M+H)⁺(APCI).

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO) δ 10,55-10,45 (m, 2H), 9.95-9.84 (m, 0,2H), 9.68-9.57 (m, 0,8H)(ротомеры), 8.97-8.74 (m, 2H), 8.16 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 7.49-7.33 (m, 4H), 7.29-7.26 (m, 0,2H), 7.25-7.21 (m, 0,8H) (ротомеры), 7.15 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 6.99 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 6.86-6.81 (m, 1H), 6.58 (d, J = 10,1 Гц, 1H), 6.27-6.18 (m, 1H), 5.37-5.30 (m, 2H), 4.44-4.40 (m, 0,5H), 4.35-4.29 (m, 1,5H), 3.73-3.63 (m, 4H), 3.51-3.46 (m, 2H), 3.31-2.94 (m, 8H), 2.46 (s, 3H), 2.12-2.00 (m, 2H), 1.70-1.58 (m, 2H). Один обмениваемый протон не наблюдался.

Пример 10. (R)-4-Гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(3-(2-(4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этокси)бензиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она дитрифторацетат



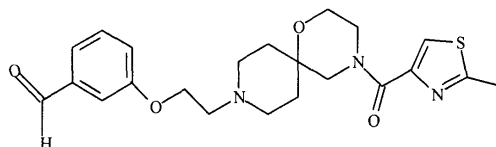
а) 2-(3-Формилфенокси)этилметансульфонат



2-Бромэтанол (10,23 г) и карбонат калия (11,32 г) добавляли к раствору 3-гидроксibenзальдегида (5 г) в ацетонитриле (100 мл) и полученную смесь перемешивали при кипении с обратным холодильником в течение 72 ч. Реакционную смесь охлаждали и распределяли между этилацетатом и ледяным, разбавленным водным гидроксидом натрия. Органический слой отделяли, промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и растворитель удаляли в вакууме. Остаток растворяли в DCM (30 мл) и добавляли триэтиламин (3,44 мл). Раствор охлаждали до 0°C и обрабатывали по каплям метансульфонилхлоридом (1,89 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин и затем оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Смесь промывали дважды рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель выпаривали в вакууме. Производили очистку хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 6:4 этилацетат:изогексан. Чистые фракции упаривали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения в виде бесцветного масла. Выход 3,50 г.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.98 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7.53-7.46 (m, 2H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 4.62-4.59 (m, 2H), 4.34-4.30 (m, 2H), 3.10 (s, 3H).

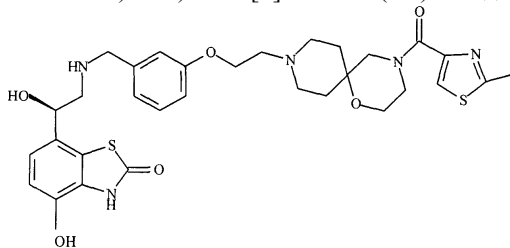
б) 3-(2-(4-(2-Метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этокси)бензальдегид



2-(3-Формилфенокси)этилметансульфонат (пример 10, стадия а) (0,38 г) добавляли к раствору (2-метилтиазол-4-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона трифторацетат (пример 4, стадия h) (0,62 г) и триэтиламина (0,55 мл) в ацетонитриле (5 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 65°C. Растворитель выпаривали в вакууме и остаток распределяли между этилацетатом (25 мл) и насыщенным раствором натрия бикарбоната (25 мл). Водную фазу отделяли и экстрагировали этилацетатом (2 × 25 мл). Органические фазы объединяли, промывали рассолом (25 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Производили очистку хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 47,5:47,5:5 изогексан:этилацетат:триэтиламин до 95:5 этилацетат:триэтиламин, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде желтого масла. Выход 0,48 г.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 9.97 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.56-7.40 (m, 3H), 7.32-7.25 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.75-3.47 (m, 6H), 2.80-2.62 (m, 5H), 2.55-2.37 (m, 4H), 1.74-1.40 (m, 4H).

с) (R)-4-Гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(3-(2-(4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этокси)бензиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она дитрифторацетат



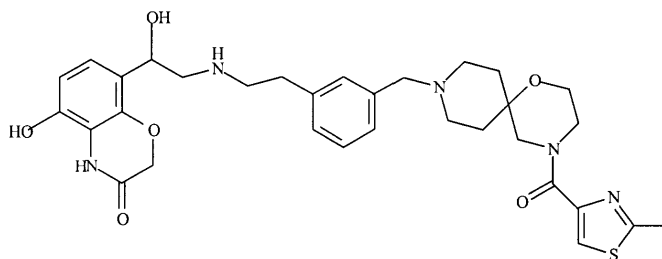
3-(2-(4-(2-Метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этокси)бензальдегид (пример 10, стадия b) (0,24 г) добавляли к смеси (R)-1-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она гидрохлорида (WO 2007027134, пример 1, стадия d) (0,15 г) и уксусной кислоты (0,032 мл) в метаноле (2 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин, затем охлаждали в ледяной бане. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,18 г) и смесь перемешивали в течение 2 ч.

Растворитель выпаривали в вакууме и остаток распределяли между этилацетатом (50 мл) и фосфатным буфером pH 7,2 (50 мл). Водную фазу отделяли и экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Производили очистку препаративной HPLC (Sunfire™, Градиент: 5-50%-ный ацетонитрил в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие продукт, объединяли, упаривали в вакууме и остаток растирали с эфиром и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,21 г.

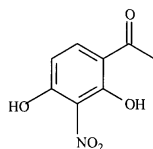
m/z 640(M+H)⁺(APCI).

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 11.27 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.37 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7.19-7.12 (m, 2H), 7.05 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6.90 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6.76 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4.92 (t, J = 6,5 Гц, 1H), 4.45-4.31 (m, 2H), 4.26-4.12 (m, 2H), 3.76-3.53 (m, 8H), 3.45-3.36 (m, 2H), 3.31-3.20 (m, 2H), 3.06-3.00 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.1-1.97 (m, 2H), 1.92-1.80 (m, 2H). Пять обменываемых протонов не наблюдались.

Пример 11. 5-Гидрокси-8-(1-гидрокси-2-(3-((4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-она дитрифторацетат, изомер 1



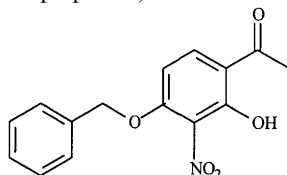
а) 1-(2,4-дигидрокси-3-нитрофенил)этанон



2-Нитробензол-1,3-диол (24,5 г) добавляли порциями в течение 15 мин к интенсивно перемешиваемому раствору алюминия хлорида (46,3 г) в нитробензоле (325 мл). Затем добавляли по каплям к этой смеси уксусный ангидрид (15,7 мл) в течение еще 15 мин и смесь затем нагревали при 100°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и осторожно гасили ледяной холодной 2 М соляной кислотой (300 мл). Смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (2 × 500 мл) и объединенные экстракты в диэтиловом эфире затем экстрагировали 2 М водным гидроксидом натрия (2 × 400 мл). Объединенные основные экстракты промывали диэтиловым эфиром (4 × 500 мл) и затем подкисляли 2 М соляной кислотой (700 мл) до pH 1. Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили под вакуумом при 40°C с получением указанного в подзаголовке соединения в виде желтого-коричневого твердого вещества. Выход 29,5 г.

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO) δ 13.32 (s, 1H), 12.31 (s, 1H), 7.98 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 6.63 (d, J = 28,2 Гц, 1H), 2.59 (s, 3H).

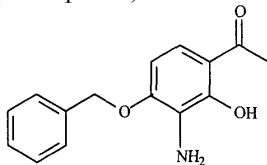
б) 1-(4-(Бензилокси)-2-гидрокси-3-нитрофенил)этанон



трет-Бутилат лития (4,06 г) добавляли к перемешиваемому раствору 1-(2,4-дигидрокси-3-нитрофенил)этанона (пример 11, стадия а) (10 г) в DMF (100 мл), в атмосфере азота, поддерживая внутреннюю температуру ниже 30°C. После перемешивания в течение еще 10 мин при температуре окружающей среды добавляли бензилбромид (6,03 мл), и смесь перемешивали в течение еще 20 ч. Дополнительно добавляли бензилбромид (3 мл) и смесь перемешивали в течение 24 ч. Реакционную смесь гасили водой (300 мл), добавляли 1 М водный гидроксид натрия (50 мл) и смесь промывали диэтиловым эфиром (2 × 300 мл), фильтруя через целит, чтобы способствовать разделению. Основной раствор охлаждали в смеси лед/вода, подкисляли ледяной холодной 2 М соляной кислотой (200 мл) и полученный осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили с получением светло-коричневого твердого вещества. Твердое вещество суспендировали с этанолом (100 мл) в течение 1 ч и твердое вещество отфильтровывали, промывали холодным этанолом (20 мл) и сушили под вакуумом при 40°C с получением указанного в подзаголовке соединения в виде светло-коричневого твердого вещества. Выход 6,8 г.

^1H ЯМР (400 МГц, D_6 -DMSO) δ 13.04 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7.45-7.32 (m, 5H), 7.01 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 5.42 (s, 2H), 2.64 (s, 3H) + 3 обмениваемых протона не наблюдались.

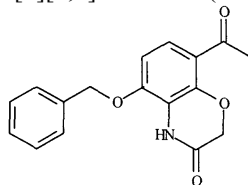
с) 1-(3-Амино-4-(бензилокси)-2-гидроксифенил)этанон



Цинковый порошок (5,5 г) добавляли порциями к суспензии 1-(4-(бензилокси)-2-гидрокси-3-нитрофенил)этанона (пример 11, стадия b) (5,5 г) в уксусной кислоте (55 мл) в течение 15 мин, поддерживая внутреннюю температуру ниже 40°C с помощью ледяной бани. Смесь оставляли достигать температуры окружающей среды и перемешивали в течение 2 ч. Смесь фильтровали через целит (осторожно: становится горячим - не позволяйте высыхать), промывали уксусной кислотой и фильтрат выливали на смесь лед/вода (500 мл). Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили под вакуумом при 40°C с получением указанного в подзаголовке соединения в виде светло-коричневого твердого вещества. Выход 4,8 г.

^1H ЯМР (300 МГц, D_6 -DMSO) δ 7.53 (m, 2H), 7.48-7.33 (m, 3H), 7.28 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 6.72 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 5.29 (s, 2H), 2.59 (s, 3H).

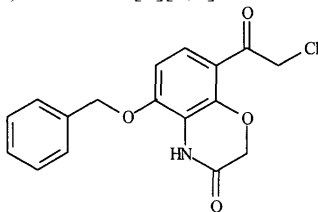
d) 8-Ацетил-5-(бензилокси)-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-3(4Н)-он



2-Хлорацетилхлорид (1,8 мл) добавляли по каплям к перемешиваемой смеси 1-(3-амино-4-(бензилокси)-2-гидроксифенил)этанона (пример 11, стадия с) (5,2 г) и гидрокарбоната натрия (3,74 г) в DMF (30 мл) и затем перемешивали в течение 2 ч. Добавляли карбонат цезия (7,90 г) и смесь нагревали при 100°C в течение 20 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды, гасили водой (500 мл), экстрагировали этилацетатом (2×200 мл), промывали водой (3×300 мл) и рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом. Твердый остаток обрабатывали диэтиловым эфиром, фильтровали и сушили с получением указанного в подзаголовке соединения в виде бежевого твердого вещества. Выход 5,7 г.

^1H ЯМР (400 МГц, D_6 -DMSO) δ 10,33 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.34 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7.33 (m, 1H), 6.89 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.32 (s, 3H).

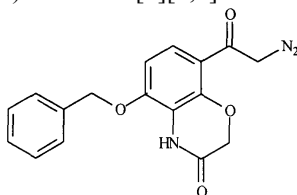
е) 5-(Бензилокси)-8-(2-хлорацетил)-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-3(4Н)-он



Бензилтриметиламмония дихлорйодат (14,17 г) добавляли к перемешиваемому раствору 8-ацетил-5-(бензилокси)-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-3(4Н)-она (пример 11, стадия d) (5,5 г) в смеси дихлорметана (100 мл), уксусной кислоты (33 мл) и воды (5,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, обрабатывали водным бисульфитом натрия (5,78 г в 100 мл) и перемешивали в течение еще 30 мин. Смесь разбавляли диэтиловым эфиром (200 мл) и полученное твердое вещество собирали фильтрацией, промывали водой и диэтиловым эфиром, и сушили под вакуумом при 40°C с получением указанного в подзаголовке соединения в виде светло-коричневого твердого вещества. Выход 5,6 г.

^1H ЯМР (300 МГц, D_6 -DMSO) δ 10,41 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.44 (d, $J = 9,4$ Гц, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 6.95 (d, $J = 9,4$ Гц, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.69 (s, 2H).

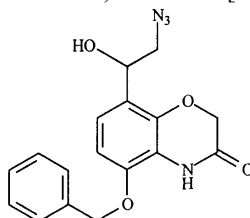
f) 8-(2-Азидацетил)-5-(бензилокси)-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-3(4Н)-он



Натрия азид (1,176 г) добавляли к суспензии 5-(бензилокси)-8-(2-хлорацетил)-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-она (пример 11, стадия е) (4,8 г) в DMF (50 мл) и перемешивали в течение 2 ч. Смесь вливали на смесь лед/вода, и полученное твердое вещество собирали фильтрацией, промывали водой и сушили под вакуумом при 40°C с получением указанного в подзаголовке соединения в виде светло-коричневого твердого вещества. Выход 4,6 г.

¹H ЯМР (300 МГц, D₆-DMSO) δ 10,42 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.43-7.29 (m, 3H), 6.97 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.63 (s, 2H).

г) 8-(2-Азидо-1-гидроксиэтил)-5-(бензилокси)-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-он, изомер 1



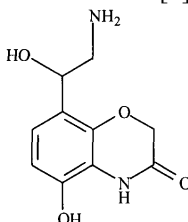
Суспензию 8-(2-азидоацетил)-5-(бензилокси)-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-она (пример 11, стадия ф) (2 г) в этаноле (80 мл) обрабатывали боргидридом натрия (0,224 г) и полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 1,5 ч. Смесь распределяли между этилацетатом и рассолом, органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенное твердое вещество растирали с ацетоном (20 мл) с получением 1,6 г рацемического продукта.

Разделение рацемической смеси:

Рацемический 8-(2-азидо-1-гидроксиэтил)-5-(бензилокси)-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-он (2,5 г) растворяли в метаноле в концентрации 10 мг/мл и разделяли посредством хиральной HPLC, используя Chiralpak®AS (250 × 50 мм внутренний диаметр, размер частиц 20 мкм), колонку элюировали этанолом. Фракции, содержащие первый элюируемый изомер, объединяли и концентрировали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,67 г.

m/z 339(M-H)⁺(APCI).

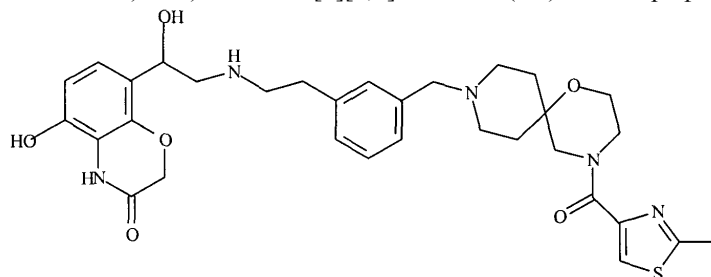
h) 8-(2-Амино-1-гидроксиэтил)-5-гидрокси-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-она ацетат, изомер 1



Смесь 8-(2-азидо-1-гидроксиэтил)-5-(бензилокси)-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-она, изомер 1 (пример 11, стадия г) (0,67 г) в этаноле (30 мл) с катализатором 10%-ным палладием на углеороде (0,210 г) интенсивно перемешивали под давлением водорода 4 бар (4 × 10⁵ Па) в течение 18 ч. Катализатор отфильтровывали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в уксусной кислоте (15 мл) и этаноле (15 мл) и смесь перемешивали с катализатором 10%-ным палладием на углеороде (0,210 г) под давлением водорода 4 бар (4 × 10⁵ Па) в течение 18 ч. Смесь фильтровали и добавляли свежий катализатор 10%-ный палладий на углеороде (0,210 г) и перемешивание под давлением водорода 4 бар (4 × 10⁵ Па) продолжали в течение 18 ч. Смесь фильтровали и добавляли свежий катализатор 10%-ный палладий на углеороде (0,210 г) и перемешивание под давлением водорода 4 бар (4 × 10⁵ Па) продолжали в течение 18 ч. Смесь фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растирали с ацетонитрилом (30 мл) с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,33 г.

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO) δ 6.85 (d, 1H), 6.50 (d, 1H), 4.74-4.69 (m, 1H), 4.52-4.42 (m, 2H), 2.74-2.50 (m, 2H), 1.83 (s, 3H). Шесть обмениваемых протонов не наблюдались.

и) 5-Гидрокси-8-(1-гидрокси-2-(3-((4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-она дитрифторацетат, изомер 1



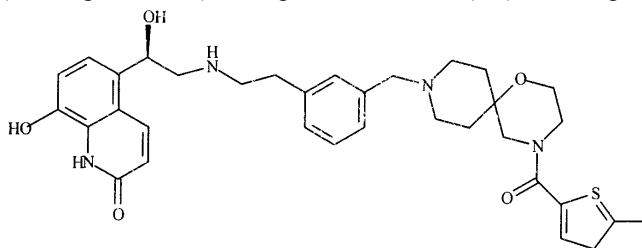
Раствор (9-(3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-метилтиазол-4-

ил)метанона (пример 6, стадия b) (0,198 г) в DCM (7 мл) охлаждали в ледяной бане и обрабатывали трифторуксусной кислотой (0,037 мл), затем периодином Десса-Мартина (303 мг). Смесь перемешивали при 20°C в течение 30 мин. Дополнительно добавляли периодинан Десса-Мартина (303 мг) и перемешивание продолжали в течение еще 30 мин. Смесь обрабатывали насыщенным раствором тиосульфата натрия (7 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (7 мл) и все интенсивно перемешивали в течение 10 мин. Смесь дважды экстрагировали этилацетатом, объединенные органические вещества промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (2 мл) и добавляли по каплям к раствору 8-(2-амино-1-гидроксиэтил)-5-гидрокси-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-она ацетата, изомер 1 (пример 11, стадия h) (110 мг) в метаноле (5 мл), который охлаждали до 0°C и обрабатывали уксусной кислотой (0,022 мл), затем HCl (1 М в эфире, 0,387 мл) и затем цианоборгидридом натрия (37 мг). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Смесь упаривали до объема 3 мл и распределяли между этилацетатом (30 мл) и водным фосфатным буфером (pH = 7,2) (50 мл). Водный слой подкисляли добавлением уксусной кислоты и пропускали через картридж SCX, 10 г. Колонку промывали водой и затем заполняли 7 н. аммиаком в метаноле, чтобы элюировать продукт. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в метаноле, обрабатывали уксусной кислотой (0,5 мл) и растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной HPLC (Sunfire™, градиент: 5-35% ацетонитрил в 0,2% водной TFA). Фракции, содержащие целевое соединение, упаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения. Выход 0,059 г.

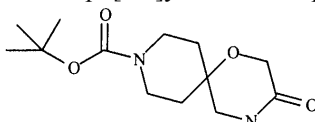
m/z 622(M+H)⁺ (APCI).

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 9.46 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.46-7.30 (m, 4H), 6.93-6.89 (m, 1H), 6.58-6.55 (m, 1H), 5.13-5.05 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.70 (s, 4H), 3.63 (s, 2H), 3.29-2.98 (m, 10H), 2.68 (s, 3H), 2.09-1.95 (m, 2H), 1.85-1.70 (m, 2H). Пять обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 12. (R)-5-(2-(3-((4-(5-Этилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-она дитрифторацетат



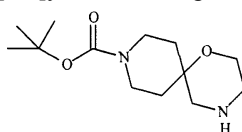
а) трет-Бутил 3-оксо-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат



Хлорацетилхлорид (4,88 мл) при 0°C добавляли по каплям к интенсивно перемешиваемой смеси карбоната калия (17,43 г) в воде (78 мл) и трет-бутил-4-(аминометил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (10,4 г) в этилацетате (92 мл). Через 30 мин при 0°C смесь экстрагировали этилацетатом и органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в THF (200 мл) и добавляли по каплям в течение 3 ч к перемешиваемому раствору в атмосфере азота и нагревали при кипении с обратным холодильником с калия трет-бутилатом (1 М в трет-бутаноле, 75 мл) и THF (250 мл). Смесь охлаждали до комнатной температуры и оставляли перемешиваться в течение 18 ч. Большую часть растворителя удаляли при пониженном давлении и остаток распределяли между этилацетатом и рассолом, водный слой снова экстрагировали этилацетатом и объединенные органические вещества сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали посредством растирания со смесью эфира (30 мл) и изогексана (20 мл) с получением указанного в подзаголовке продукта. Выход 8,20 г.

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO) δ 7.95 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.72-3.62 (m, 2H), 3.10 (d, 2H), 3.05-2.93 (m, 2H), 1.77-1.69 (m, 2H), 1.53-1.43 (m, 2H), 1.40 (s, 9H).

б) трет-Бутил-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат

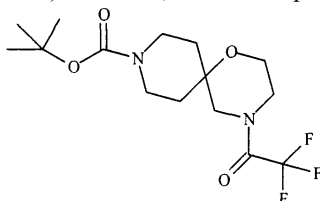


Раствор трет-бутил-3-оксо-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (пример 12, стадия а) (8,2 г) в THF (100 мл) обрабатывали по каплям комплексом боран-THF (1 М в THF, 91 мл) и полученную смесь нагревали при 55°C в течение 2 ч. Добавляли комплекс боран-диметилсульфид (2 М в THF, 15,17

мл) и полученную смесь нагревали при 55°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили метанолом, затем растворители выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (250 мл) и раствор обрабатывали N1,N2-диметилэтан-1,2-диамином (10 г) и полученную смесь нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 6 ч. Дополнительно добавляли N1,N2-диметилэтан-1,2-диамин (3 г) и нагревание с обратным холодильником продолжали в течение 6 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и растворители выпаривали при пониженном давлении, остаток очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, элюируя 1%-ным триэтиламином и 5%-ным метанолом в дихлорметане. Чистые фракции упаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 7,40 г.

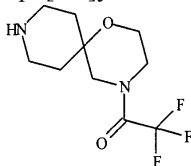
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3.72 (s, 2H), 3.68 - 3.64 (m, 2H), 3.14 (t, J = 20 Гц, 2H), 2.87-2.81 (m, 2H), 2.68 (s, 2H), 1.97-1.88 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.44-1.36 (m, 2H). Один обмениваемый протон не наблюдался.

с) трет-Бутил-4-(2,2,2-трифторацетил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат



Раствор трифторуксусного ангидрида (0,496 мл), растворенного в DCM (3 мл), добавляли по каплям к перемешиваемому раствору триэтиламин (0,538 мл) и трет-бутил-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (пример 12, стадия b) (0,9 г) в DCM (20 мл) при 0°C, в течение 5 мин в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Добавляли воду (20 мл) и смесь интенсивно перемешивали в течение 10 мин. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, элюируя 40%-ным этилацетатом в изогексане. Чистые фракции упаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 1 г. Используется непосредственно без очистки.

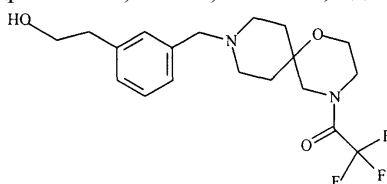
d) 2,2,2-Трифтор-1-(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)этанона трифторацетат



Трифторуксусную кислоту (15 мл) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(2,2,2-трифторацетил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (пример 12, стадия c) (1 г) в DCM (15 мл) при 20°C. Полученный раствор перемешивали при 20°C в течение 10 мин. Добавляли толуол (50 мл) и растворители выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 1,4 г.

m/z 253(M+H)⁺ (APCI).

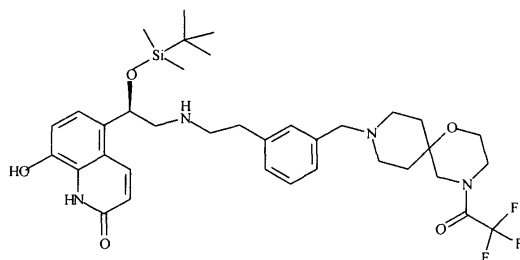
e) 2,2,2-Трифтор-1-(9-(3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)этанон



Раствор 2-(3-(бромметил)фенил)этанола (пример 6, стадия a) (0,223 г), растворенного в ацетонитриле (1 мл), добавляли по каплям к перемешиваемому раствору триэтиламина (0,318 мл) и 2,2,2-трифтор-1-(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)этанона трифторацетата (пример 12, стадия d) (0,38 г) в ацетонитриле (2 мл) при 20°C в течение 2 мин. Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Растворитель выпаривали и остаток распределяли между дихлорметаном и водой, водный слой дважды экстрагировали DCM, и объединенные органические вещества сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, элюируя 6%-ным метанолом и 1% триэтиламином в дихлорметане. Чистые фракции упаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,260 г.

m/z 387(M+H)⁺ (APCI).

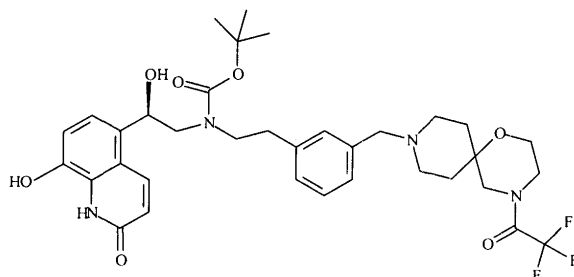
f) (R)-5-(1-(трет-Бутилдиметилсилилокси)-2-(3-((4-(2,2,2-трифторацетил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-он



Трифторуксусную кислоту (0,052 мл) добавляли к раствору 2,2,2-трифтор-1-(9-(3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)этанона (пример 12, стадия е) (0,26 г) в дихлорметане (7,0 мл) при 20°C. Смесь обрабатывали периодианом Десса-Мартина (0,428 г) и перемешивали в течение 30 мин при 20°C. Смесь обрабатывали насыщенным раствором тиосульфата натрия (7,0 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (7,0 мл) и смесь интенсивно перемешивали в течение 10 мин. Смесь дважды экстрагировали этилацетатом, объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором натрия бикарбоната, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (7,0 мл) и к смеси, охлажденной при 0°C, добавляли (R)-5-(2-амино-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-он (WO 2004106333) (0,225 г) и уксусную кислоту (0,039 мл). Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,214 г) и полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 90 мин. Большую часть метанола выпаривали и остаток распределяли между этилацетатом и водным фосфатным буфером (pH = 7,2), органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, элюируя 1% концентрированным водным аммиаком и 10% метанолом в дихлорметане. Чистые фракции упаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,144 г.

m/z 703(M+H)⁺(APCI).

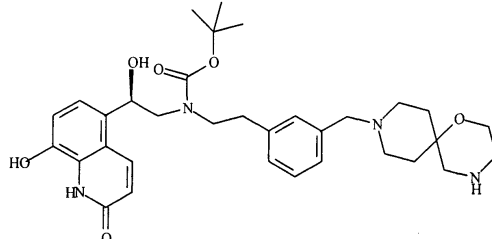
g) (R)-трет-Бутил-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил(3-((4-(2,2,2-трифторацетил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетил)карбамат



Раствор триэтиламина тригидрофторида (0,044 мл), растворенный в метаноле (1 мл), добавляли к перемешиваемому раствору (R)-5-(1-(трет-бутилдиметилсилилокси)-2-(3-((4-(2,2,2-трифторацетил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-она (пример 12, стадия f) (0,140 г) в THF (4 мл) при 20°C. Полученный раствор перемешивали при 20°C в течение 18 ч. Реакционную смесь обрабатывали триэтиламиноом (0,111 мл), затем раствором ди-трет-бутилдикарбоната (0,048 мл) в метаноле (1 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч и растворители затем выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, элюируя 1%-ным водным аммиаком '880' и 10%-ным метанолом в дихлорметане. Чистые фракции упаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,100 г.

m/z 689(M+H)⁺(APCI).

h) (R)-трет-Бутил-3-(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-илметил)фенетил(2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)карбамат

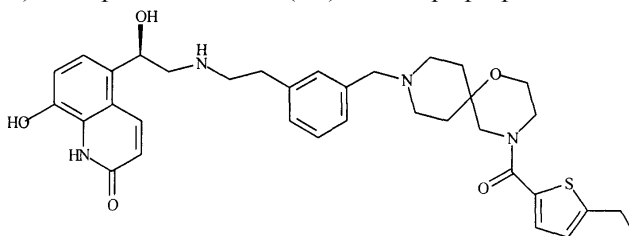


Раствор (R)-трет-бутил-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил(3-((4-(2,2,2-трифторацетил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетил)карбамата (пример 12, стадия г) (0,100 г) в метаноле (5,0 мл) обрабатывали раствором карбоната калия (0,035 г) в воде (5,0 мл) и полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 5 ч. Метанол выпаривали под потоком азота и до-

полнительно добавляли воду (5,0 мл). Раствор подкисляли добавлением уксусной кислоты и затем пропускали через картридж C18 диоксида кремния, 10 г. Картридж промывали водой и затем заполняли метанолом с получением продукта. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением 0,090 г соли уксусной кислоты. Данное твердое вещество растворяли в метаноле (2 мл) и пропускали через 0,700 г NH_2 -смолу VARIAN Bond Elut и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,074 г.

m/z 593($\text{M}+\text{H}$)⁺(APCI).

i) (R)-5-(2-(3-((4-(5-Этилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-она дитрифторацетат

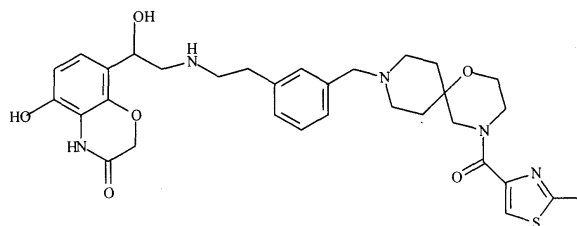


Раствор (R)-трет-бутил-3-(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-илметил)фенетил(2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)карбамата (пример 12, стадия h) (0,068 г) в DMF (2,0 мл) обрабатывали триэтиламино (0,048 мл), затем 5-этилтиофен-2-карбоновой кислотой (0,018 г) и затем NATU (0,057 г). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Добавляли водный аммиак '880' (4 капли), и перемешивание продолжали в течение 1 ч. Смесь распределяли между этилацетатом и рассолом, органический слой промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (1 мл) и раствор обрабатывали трифторуксусной кислотой (1 мл). Раствор оставляли стоять при 20°C в течение 10 мин, добавляли толуол (20 мл), и растворители выпаривали при пониженном давлении, остаток дважды подвергали азеотропной перегонке с ацетонитрилом. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (Sunfire™, градиент: 10-40% ацетонитрил в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие целевое соединение, упаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения. Выход 0,039 г.

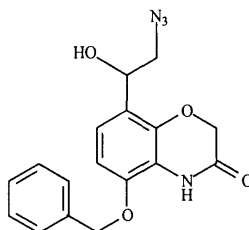
m/z 631($\text{M}+\text{H}$)⁺(APCI).

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 8.18 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 7.46-7.33 (m, 4H), 7.23 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 5.39-5.33 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.74-3.63 (m, 4H), 3.54 (s, 2H), 3.29 (t, 2H), 3.21-3.00 (m, 8H), 2.83 (q, 2H), 2.10-1.96 (m, 2H), 1.84 - 1.69 (m, 2H), 1.26 (td, 3H). Шесть обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 13. 5-Гидрокси-8-(1-гидрокси-2-(3-((4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-она дитрифторацетат, изомер 2



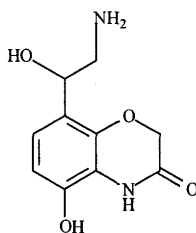
а) 8-(2-Азидо-1-гидроксиэтил)-5-(бензилокси)-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-он, изомер 2



Изомер 2 получали как второй элюируемый изомер при хиральном HPLC разделении, подробно описанном в примере 11, стадия g. Фракции, содержащие второй элюируемый изомер, объединяли и концентрировали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,72 г.

m/z 339($\text{M}-\text{H}$)⁻(APCI).

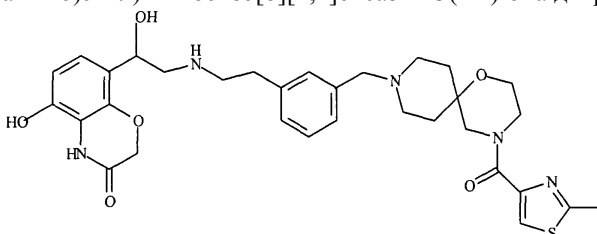
b) (S)-8-(2-Амино-1-гидроксиэтил)-5-гидрокси-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-она ацетат, изомер 2



Раствор 8-(2-азидо-1-гидроксиэтил)-5-(бензилокси)-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-3(4Н)-она, изомер 2 (пример 13, стадия а) (0,72 г) в смеси уксусной кислоты (10 мл) и этанола (10 мл) интенсивно перемешивали с катализатором 10%-ным палладием на углеводе (0,225 г) под давлением водорода 4 бар (4×10^5 Па) в течение 18 ч. Смесь фильтровали, и добавляли свежий катализатор 10%-ный палладий на углеводе (0,225 г), и перемешивание под давлением водорода 4 бар (4×10^5 Па) продолжали в течение 18 ч. Смесь фильтровали и добавляли свежий катализатор 10% палладий на углеводе (0,225 г), и перемешивание под давлением водорода 4 бар (4×10^5 Па) продолжали в течение 18 ч. Смесь фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растирали с ацетонитрилом (30 мл) с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,28 г.

m/z 222(M-H)⁺(APCI).

с) 5-Гидрокси-8-(1-гидрокси-2-(3-((4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-3(4Н)-она дитрифторацетат, изомер 2

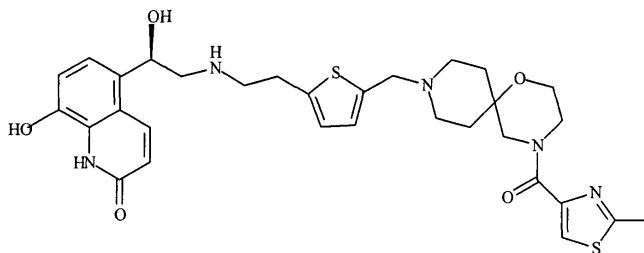


Раствор (9-(3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-метилтиазол-4-ил)метанона (пример 6, стадия b) (0,163 г) в DCM (7,0 мл) охлаждали в ледяной бане и обрабатывали трифторуксусной кислотой (0,030 мл), затем периодином Десса-Мартина (0,246 г). Смесь перемешивали при 20°C в течение 30 мин, обрабатывали дополнительно периодином Десса-Мартина (0,246 г), и перемешивали в течение еще 30 мин при 20°C. Смесь обрабатывали насыщенным раствором натрия тиосульфата (7,0 мл) и насыщенным раствором натрия бикарбоната (7,0 мл) и интенсивно перемешивали в течение 10 мин. Смесь дважды экстрагировали этилацетатом, объединенные органические вещества промывали насыщенным раствором натрия бикарбоната, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (2,0 мл) и добавляли по каплям к раствору 8-(2-амино-1-гидроксиэтил)-5-гидрокси-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-3(4Н)-она ацетата, изомер 2 (пример 13, стадия b) (0,090 г) в метаноле (5,0 мл), который охлаждали до 0°C и обрабатывали уксусной кислотой (0,018 мл), затем HCl (1 М в эфире, 0,32 мл) и затем цианоборгидридом натрия (0,030 г). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Смесь упаривали до объема 3 мл и распределяли между этилацетатом (30 мл) и водным фосфатным буфером (pH = 7,2) (50 мл). Водный слой подкисляли добавлением уксусной кислоты и пропускали через картридж SCX, 10 г. Колонку промывали водой и затем заполняли 7 н. аммиаком в метаноле, чтобы элюировать продукт. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в метаноле, обрабатывали уксусной кислотой (0,5 мл) и растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной HPLC (Sunfire™, градиент: 5-35% ацетонитрил в 0,2% водная TFA). Фракции, содержащие желаемый продукт, упаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения. Выход 0,053 г.

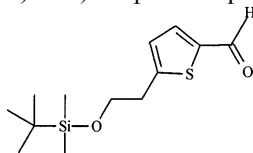
m/z 622(M+H)⁺(APCI).

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 9.45 (s, 1H), 7.90 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 7.45-7.31 (m, 4H), 6.95-6.88 (m, 1H), 6.60-6.54 (m, 1H), 5.14-5.07 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.70 (s, 4H), 3.64 (s, 2H), 3.28-2.98 (m, 10H), 2.68 (s, 3H), 2.08-1.97 (m, 2H), 1.88-1.71 (m, 2H). Пять обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 14. (R)-8-Гидрокси-5-(1-гидрокси-2-(2-(5-((4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)тиофен-2-ил)этиламино)этил)хинолин-2(1H)-она дитрифторацетат



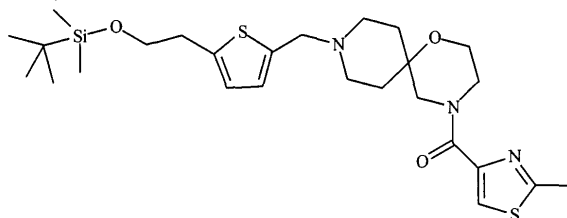
а) 5-(2-(трет-Бутилдиметилсилилокси)этил)тиофен-2-карбальдегид



трет-Бутилдиметилсилилхлорид (2,82 г) добавляли порциями к перемешиваемому раствору 2-(тиофен-2-ил)этанола (2 г) и имидазола (1,275 г) в DMF (20 мл) при 20°C в течение периода 20 мин. Смесь перемешивали при 20°C в течение 18 ч и затем распределяли между этилацетатом и водой, органический слой промывали водой, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния с элюированием градиентом 1-4% этилацетата в изогексане. Остаток (2,7 г) растворяли в THF (50 мл) и раствор охлаждали до -78°C, добавляли по каплям в течение 10 мин н-бутиллитий (2,5 М в гексанах, 5,06 мл) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до -78°C и DMF (5,7 мл) добавляли по каплям в течение 5 мин. Смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Реакционную смесь распределяли между водой и этилацетатом, органический слой промывали водой, сушили над сульфатом натрия и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, элюируя 7%-ным этилацетатом в изогексане. Чистые фракции упаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 2,3 г.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.83 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 3.86 (t, 2H), 3.07 (t, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.02 (s, 6H).

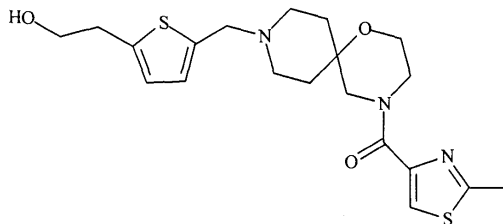
б) (9-((5-(2-(трет-Бутилдиметилсилилокси)этил)тиофен-2-ил)метил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-метилтиазол-4-ил)метанол



Раствор (2-метилтиазол-4-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона трифторацетата (пример 4, стадия h) (0,25 г) и 5-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)тиофен-2-карбальдегида (пример 14, стадия а) (0,171 г) в NMP (5 мл) с уксусной кислотой (0,036 мл) обрабатывали триацетоксиборгидридом натрия (0,201 г) и полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 18 ч. Смесь распределяли между этилацетатом и насыщенным раствором натрия бикарбоната, органический слой промывали раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,3 г.

m/z 536($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (APCI).

с) (9-((5-(2-Гидроксиэтил)тиофен-2-ил)метил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-метилтиазол-4-ил)метанол

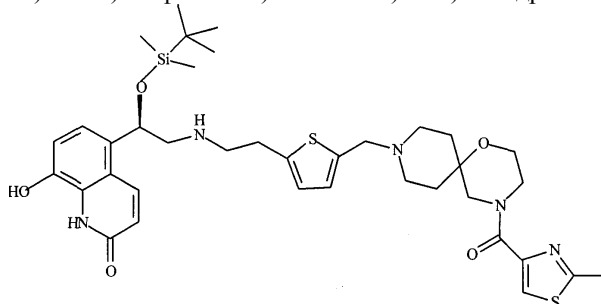


Раствор (9-((5-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)тиофен-2-ил)метил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-метилтиазол-4-ил)метанона (пример 14, стадия b) (0,3 г) в THF (5 мл) обрабатывали по каплям раствором тетрабутиламмония фторида (1 М в THF, 0,672 мл). Смесь оставляли стоять при 20°C в течение 30 мин. Растворители выпаривали, используя поток азота, и остаток очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния с элюированием градиентом 1% триэтиламина и 2,5% метанола в

дихлорметане. Чистые фракции упаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,187 г.

m/z 422 (M+H)⁺ (APCI).

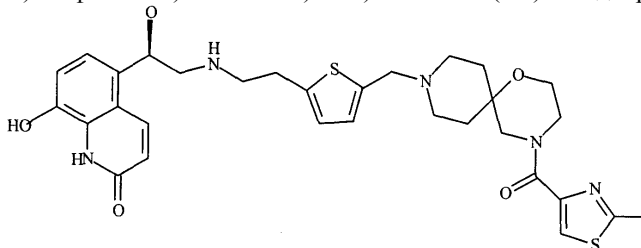
d) (R)-5-(1-(трет-Бутилдиметилсилилокси)-2-(2-(5-((4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)тиофен-2-ил)этиламино)этил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-он



Раствор (9-((5-(2-гидроксиэтил)тиофен-2-ил)метил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-метилтиазол-4-ил)метанона (пример 14, стадия с) (0,18 г) в дихлорметане (10 мл) при 20°C обрабатывали трифторуксусной кислотой (0,033 мл), затем периодином Десса-Мартина (0,254 г) и смесь перемешивали при 20°C в течение 90 мин. Смесь затем обрабатывали насыщенным раствором натрия тиосульфата (10 мл) и насыщенным раствором натрия бикарбоната (10 мл) и интенсивно перемешивали в течение 10 мин. Смесь экстрагировали дважды этилацетатом, объединенные органические вещества промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (2 мл) и добавляли к раствору (R)-5-(2-амино-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-она (WO 2004106333) (0,143 г) и уксусной кислоты (0,024 мл) в метаноле (7 мл). Смесь охлаждали в ледяной бане и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,136 г). Ледяную баню удаляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Большую часть метанола выпаривали и остаток распределяли между этилацетатом и насыщенным раствором натрия бикарбоната, органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, элюируя 9%-ным метанолом и 1% водным аммиаком '880' в дихлорметане. Чистые фракции упаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,078 г.

m/z 738 (M+H)⁺ (APCI).

e) (R)-8-Гидрокси-5-(1-гидрокси-2-(2-(5-((4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)тиофен-2-ил)этиламино)этил)хинолин-2(1H)-она дитрифторацетат

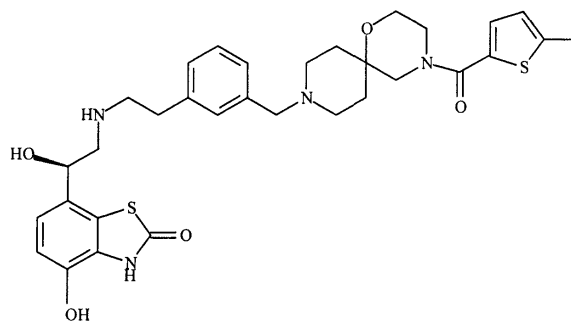


Раствор (R)-5-(1-(трет-бутилдиметилсилилокси)-2-(2-(5-((4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)тиофен-2-ил)этиламино)этил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-она (пример 14, стадия d) (0,078 г) в смеси THF (4 мл) и метанола (1 мл) обрабатывали тригидрофторидом триэтиламина (0,022 мл) и смесь оставляли стоять при 20°C в течение 18 ч. Растворители выпаривали при пониженном давлении, и остаток подвергали азеотропной перегонке с толуолом. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (Sunfire™, градиент: 10-30% ацетонитрила в 0,2% водной TFA). Фракции, содержащие желаемый продукт, упаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения. Выход 0,021 г.

m/z 624 (M+H)⁺ (APCI).

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO) δ 10,50 (s, 2H), 10,15 - 9,84 (m, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,16 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,26-7,12 (m, 2H), 7,02-6,94 (m, 2H), 6,58 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,36-5,31 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,83-3,48 (m, 6H), 3,33-2,93 (m, 10H), 2,68 (s, 3H), 2,16-2,04 (m, 2H), 1,79-1,59 (m, 2H).

Пример 15. (R)-4-Гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(3-((4-(5-метилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она трифторацетат



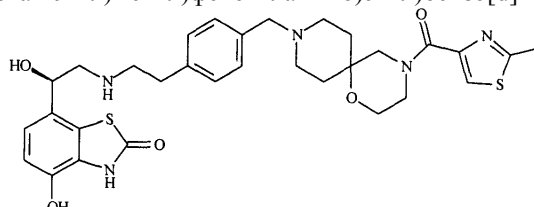
Хлористый водород (2М в диэтиловом эфире, 0,504 мл) добавляли к перемешиваемому раствору (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она ацетата (пример 1, стадия d) (0,222 г) и 2-3-((4-(5-метилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиرو[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенил)ацетальдегида (пример 9, стадия d) (0,320 г) в метаноле (10 мл). Через 5 мин добавляли натрия цианоборгидрид (0,100 г) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Раствор концентрировали до 3 мл и распределяли между буфером, pH 7,2 (80 мл) и этилацетатом. Насыщенный раствор натрия бикарбоната добавляли к водному слою, который затем экстрагировали этилацетатом. Этилацетатные растворы объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали досуха. Производили очистку препаративной HPLC (Sunfire™, градиент: 25-65% ацетонитрил в 0,2% водной TFA). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали досуха в вакууме. Добавляли ацетонитрил, раствор упаривали в вакууме, и данный способ повторяли. Добавляли диэтиловый эфир и смолу растирали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества. Выход 0,017 г.

m/z 623 (M+H)⁺ (APCI).

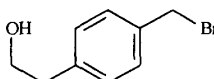
¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO) δ 11.67 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 9.73-9.63 (m, 1H), 8.99-8.89 (m, 1H), 8.85-8.76 (m, 1H), 7.46-7.32 (m, 3H), 7.30-7.20 (m, 1H), 6.93 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6.86-6.81 (m, 1H), 6.77 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6.53-6.45 (m, 1H), 4.93-4.86 (m, 1H), 4.45-4.39 (m, 0,4H), 4.35-4.28 (m, 1,6H), 3.74-3.60 (m, 4H), 3.49 (s, 2H), 3.27-3.14 (m, 4H), 3.13-2.89 (m, 6H), 2.46 (s, 3H), 2.12-2.03 (m, 2H), 1.70-1.59 (m, 2H). Один обмениваемый протон не наблюдался.

Один обмениваемый протон не наблюдался.

Пример 16. Дитрифторацетат (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(4-((4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фениламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она



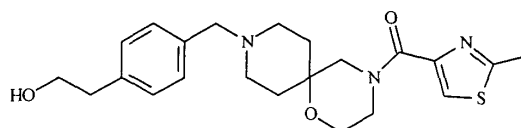
а) 2-(4-(Бромметил)фенил)этанол



Комплекс борандиметилсульфид (2М в THF, 4,37 мл) по каплям добавляли к раствору 2-(4-(бромметил)фенил)уксусной кислоты (1,0 г) в THF (20 мл) при 20°C и смесь перемешивали в течение 1 ч. По каплям добавляли метанол до прекращения выделения пузырьков и в вакууме выпаривали растворитель. Очистку осуществляли хроматографией на силикагеле, элюируя 30% этилацетата в изогексане. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения в виде белого кристаллического твердого вещества. Выход 0,86 г.

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO) δ 7.36-7.32 (m, 2H), 7.20 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.64 (t, J = 5,1 Гц, 1H), 3.64-3.55 (m, 2H), 2.75-2.67 (m, 2H).

б) (9-(4-(2-Гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-метилтиазол-4-ил)метанол

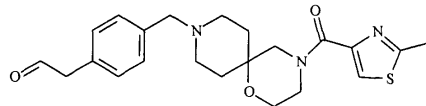


К раствору трифторацетата (2-метилтиазол-4-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона (пример 4, стадия h) (0,791 г) и триэтиламина (0,697 мл) в ацетонитриле (10 мл) добавляли 2-(4-(бромметил)фенил)этанол (пример 16, стадия а) и полученную смесь перемешивали в течение ночи. Растворитель выпаривали в вакууме. Остаток распределяли между этилацетатом (25 мл) и насыщенным рас-

твором бикарбоната натрия (25 мл). Водную фазу отделяли и экстрагировали этилацетатом (2 × 25 мл). Объединенные органические растворы промывали рассолом (25 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения в виде желтого масла. Выход 0,76 г.

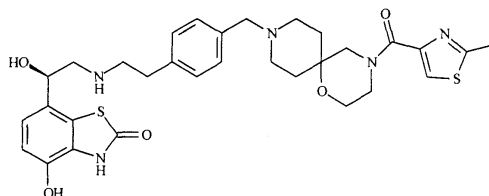
m/z 416($M+H$)⁺ (APCI).

с) 2-(4-((4-(2-Метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенил)ацетальдегид



TFA (0,030 мл) добавляли к раствору (9-(4-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-метилтиазол-4-ил)метанона (пример 16, стадия b) (0,16 г) в DCM (5 мл) при 0°C и полученную смесь перемешивали в течение 5 мин. Добавляли периодинан Десса-Мартина (0,245 г) и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 45 мин. Затем добавляли смесь насыщенного раствора тиосульфата натрия (5 мл), насыщенного раствора бикарбоната натрия (5 мл) и этилацетата (20 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 10 мин. Водную фазу отделяли и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенные органические растворы промывали рассолом. Затем добавляли AcOH (0,1 мл) и смесь сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения в виде прозрачного масла, которое использовали сразу. Выход 0,16 г.

d) Дитрифторацетат (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(4-((4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она

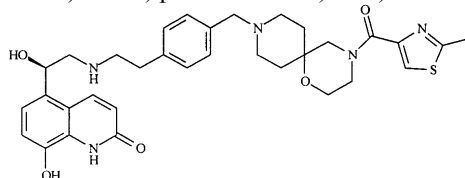


Раствор 2-(4-((4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенил)ацетальдегида (пример 16, стадия с) (0,08 г) в метаноле (2 мл) добавляли к смеси гидрохлорида (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия d) (0,076 г) и уксусной кислоты (0,017 мл) в метаноле (0,5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин, затем охлаждали до 0°C. Затем добавляли цианоборгидрид натрия (0,012 г) и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь наносили на картридж C18 (Varian 10 г). Картридж промывали водой (50 мл) и элюировали метанолом (50 мл). Очистку осуществляли препаративной HPLC (Sunfire™, градиент: 5-50% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие продукт, объединяли, упаривали в вакууме, и остаток растирали с эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,66 г.

m/z 624 ($M+H$)⁺ (APCI).

¹H ЯМР (300 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 11.28 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7,1 Гц, 2H), 7.34 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 6.94 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6.78 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 4.99-4.88 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.76-3.55 (m, 6H), 3.32-2.91 (m, 10H), 2.67 (s, 3H), 2.10-1.67 (m, 4H). Пять обменяемых протонов не наблюдались.

Пример 17. Дитрифторацетат (R)-8-гидрокси-5-(1-гидрокси-2-(4-((4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)хинолин-2(1H)-она



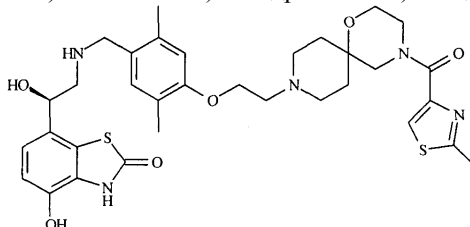
Раствор 2-(4-((4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенил)ацетальдегида (пример 16, стадия с) (0,08 г) в метаноле (2 мл) добавляли к смеси (R)-5-(2-амино-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-она (WO 02004106333) (0,097 г) и уксусной кислоты (0,017 мл) в метаноле (0,5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин, затем охлаждали до 0°C. Затем добавляли цианоборгидрид натрия (0,018 г) и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь наносили на картридж C18 (Varian 10 г). Картридж промывали водой (50 мл) и элюировали метанолом (50 мл). Фракции объединяли, упаривали и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью от 95:5:0,5 до 89:10:1 ЭСМ:метанол:раствор аммиака '880'. Остаток растворяли в THF (2 мл), добавляли тригидрофторид триэтиламина (0,047 мл) и смесь перемешивали в течение ночи. Очистку осуществляли препаративной

HPLC (Sunfire™, Градиент: 5-50% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие продукт, объединяли, упаривали в вакууме и остаток растирали с эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,07 г.

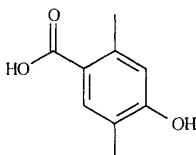
m/z 618(M+H)⁺(APCI).

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 8.18 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 7.34 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7.14 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7.00 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6.54 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 5.36 (dd, J = 8,6, 4,0 Гц, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.75-3.58 (m, 6H), 3.33-2.97 (m, 10H), 2.67 (s, 3H), 2.11-1.67 (m, 4H). Шесть обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 18. Дитрифторацетат (R)-7-(2-(2,5-диметил-4-(2-(4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этокси)бензиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она



а) 4-Гидрокси-2,5-диметилбензойная кислота

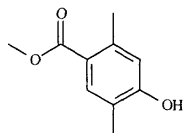


Раствор трибромида бора (1M в DCM, 7,21 мл) по каплям добавляли к суспензии 4-метокси-2,5-диметилбензойной кислоты (1 г) в DCM (5 мл) при -78°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до -78°C и добавляли раствор трибромида бора (1M в DCM, 7,21 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение ночи.

Реакционную смесь осторожно выливали на лед (примерно 50 мл). Полученный водный раствор экстрагировали DCM (5 × 50 мл). Органические растворы объединяли, промывали рассолом (50 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде желто-коричневого твердого вещества. Выход 0,75 г.

¹H ЯМР (300 МГц, D₆-DMSO) δ 12.19 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).

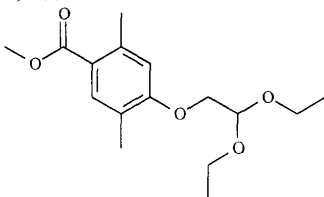
б) Метил-4-гидрокси-2,5-диметилбензоат



Ацетилхлорид (0,107 мл) по каплям добавляли к раствору 4-гидрокси-2,5-диметилбензойной кислоты (пример 18, стадия а) (0,249 г) в метаноле (15 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч. Затем добавляли ацетилхлорид (0,107 мл) и реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали при этой температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 1:1 изогексан: этилацетат до 100% этилацетата. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,25 г.

¹H ЯМР (300 МГц, D₆-DMSO) δ 10.04 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).

с) Метил-4-(2,2-диэтоксиэтокси)-2,5-диметилбензоат

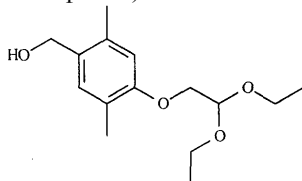


2-Бром-1,1-диэтоксиэтан (0,31 мл) добавляли к смеси метил-4-гидрокси-2,5-диметилбензоата (пример 18, стадия б) (0,25 г) и карбоната цезия (0,68 г) в DMF (20 мл). Полученную смесь перемешивали при 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь распределяли между водой (200 мл) и этилацетатом (100 мл).

Водную фазу отделяли и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические растворы промывали водой (2×100 мл) и рассолом (100 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от изогексана до 10:1 изогексан:этилацетат. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения в виде прозрачного масла. Выход 0,26 г.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.75 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.86 (t, $J = 5,2$ Гц, 1H), 4.04 (d, $J = 5,4$ Гц, 2H), 3.88-3.58 (m, 7H), 2.58 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.25 (t, $J = 7,0$ Гц, 6H).

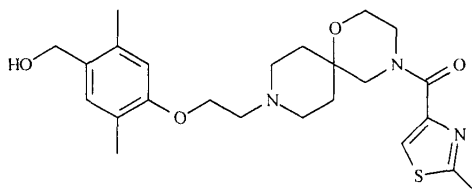
d) (4-(2,2-Диэтоксизтокси)-2,5-диметилфенил)метанол



Раствор алюмогидрида лития (1М в THF, 1,17 мл) по каплям добавляли к раствору метил-4-(2,2-диэтоксизтокси)-2,5-диметилбензоата (пример 18, стадия с) (0,231 г) в THF (20 мл) при 0°C . Полученную смесь оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение 1 ч. Осторожно добавляли этанол (0,5 мл), и реакционную смесь концентрировали. Остаток распределяли между 1М NaOH (50 мл) и этилацетатом (100 мл). Водную фазу отделяли и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические вещества промывали рассолом (50 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде прозрачного масла. Выход 0,20 г.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.08 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.85 (t, $J = 5,3$ Гц, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.00 (d, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3.84-3.58 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.25 (t, $J = 7,0$ Гц, 6H). Один обмениваемый протон не наблюдался.

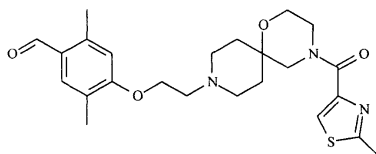
е) (9-(2-(4-(Гидроксиметил)-2,5-диметилфенокси)этил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-метилтиазол-4-ил)метанол



Раствор (4-(2,2-диэтоксизтокси)-2,5-диметилфенил)метанола (пример 18, стадия d) (0,2 г) в смеси уксусной кислоты (5 мл) и воды (5 мл) нагревали при 65°C в течение 1 ч и оставляли охлаждаться до КТ. Реакционную смесь вливали в насыщенный раствор бикарбоната натрия (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×25 мл). Объединенные органические растворы промывали рассолом (25 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток перерастворяли в метаноле (5 мл), добавляли уксусную кислоту (5 мл), а затем трифторацетат (2-метилтиазол-4-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанола (пример 4, стадия h) (0,35 г). Полученную смесь перемешивали в течение 15 мин, затем добавляли цианоборгидрид натрия (0,07 г) и смесь перемешивали в течение ночи. Растворитель выпаривали и остаток распределяли между этилацетатом (50 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические растворы промывали рассолом (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 47,5:47,5:5 этилацетат:изогексан:триэтиламин до 95:5 этилацетат:триэтиламин. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения в виде желтого масла. Выход 0,12 г.

m/z 460 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (APCI).

ф) 2,5-Диметил-4-(2-(4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этокси)бензальдегид

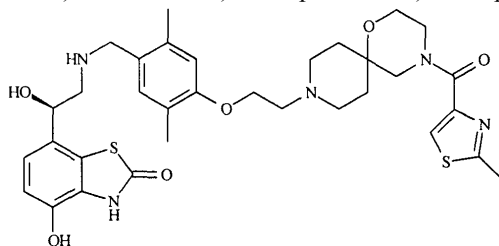


Диоксид марганца (0,32 г) добавляли к раствору (9-(2-(4-(гидроксиметил)-2,5-диметилфенокси)этил)-1-окса-4,9-дiazаспиро [5.5]ундекан-4-ил)(2-метилтиазол-4-ил)метанола (пример 18, стадия е) (0,17 г) в DCM (10 мл). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и набивку фильтра промывали DCM (2×50 мл). Маточные растворы и промывки объединяли и упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения

в виде желтой смолы. Выход 0,17 г.

m/z 458 (M+H)⁺ (APCI).

г) Дитрифторацетат (R)-7-(2-(2,5-диметил-4-(2-(4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этокс)бензиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она

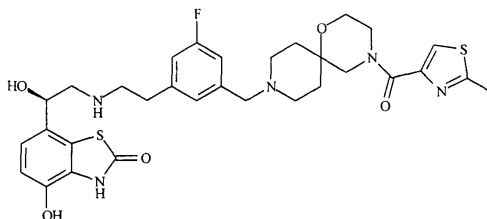


2,5-Диметил-4-(2-(4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этокс)бензальдегид (пример 18, стадия f) (0,08 г) добавляли к смеси гидрохлорида (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия d) (0,07 г) и уксусной кислоты (0,010 мл) в метаноле (2 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин, затем охлаждали в ледяной бане. Затем добавляли цианоборгидрид натрия (0,016 г), и смесь перемешивали в течение 2 ч. Растворитель выпаривали в вакууме, и остаток распределяли между этилацетатом (50 мл) и фосфатным буфером (pH 7,2, 50 мл). Водную фазу отделяли и экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Объединенные органические растворы промывали рассолом (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 95:5:0,5 до 92:8:0,8 DCM:метанол:водный аммиак '880'. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали в вакууме. Дополнительную очистку осуществляли препаративной HPLC (Sunfire™, Градиент: 5-50% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие продукт, объединяли, упаривали в вакууме, и остаток растирали с эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,069 г.

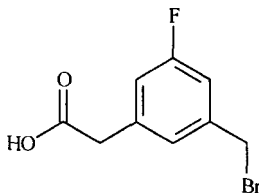
m/z 668 (M+H)⁺ (APCI).

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 11.34-11.14 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.93 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.76 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4.94 (t, J = 6,5 Гц, 1H), 4.39-4.31 (m, 2H), 4.23 - 4.09 (m, 2H), 3.78-3.63 (m, 6H), 3.61-3.55 (m, 2H), 3.49-3.20 (m, 4H), 3.13 - 3.03 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.21-2.01 (m, 5H), 1.94-1.78 (m, 2H). Пять обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 19. Дитрифторацетат (R)-7-(2-(3-фтор-5-((4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она

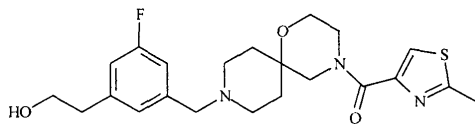


а) 2-(3-(Бромметил)-5-фторфенил)уксусная кислота



Пероксид бензоила (0,05 г) добавляли к смеси 2-(3-фтор-5-метилфенил)уксусной кислоты (0,518 г) и N-бромсукцинимидом (0,6 г) в DCM (10 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. Добавляли DCM (10 мл) и воду (20 мл) и органическую фазу отделяли. Органический слой промывали рассолом (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Остаток растирали с толуолом и полученное белое твердое вещество удаляли фильтрованием. Маточные растворы упаривали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 0,38 г.

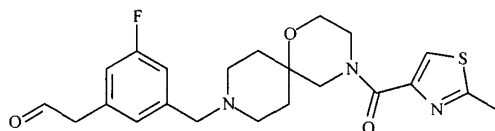
б) (9-(3-Фтор-5-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-метилтиазол-4-ил)метанол



Раствор комплекса борандиметилсульфид (2М в THF, 3,85 мл) по каплям добавляли к раствору 2-(3-(бромметил)-5-фторфенил)уксусной кислоты (пример 19, стадия а) (0,38 г) в THF (10 мл) при 0°C. Полученную смесь оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли метанол (1 мл) до прекращения выделения пузырьков. Растворитель выпаривали в вакууме и остаток перерастворяли в MeCN (10 мл). Затем добавляли трифторацетат (2-метилтиазол-4-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона (пример 4, стадия h) (0,61 г), потом триэтиламин (0,54 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 70 ч. Затем в вакууме выпаривали растворитель. Очистку осуществляли хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 99:1:0,1 до 94,5:5:0,5 DCM:метанол:водный аммиак '880'. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения в виде желтой пены. Выход 0,57 г.

m/z 434 (M+H)⁺ (APCI).

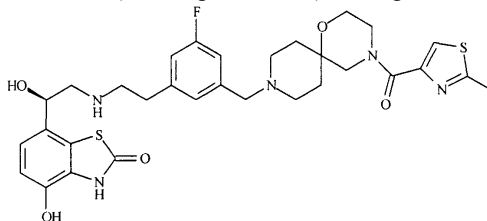
с) 2-(3-Фтор-5-((4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенил)ацетальдегид



TFA (0,08 мл) добавляли к раствору (9-(3-фтор-5-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-метилтиазол-4-ил)метанона (пример 19, стадия b) (0,46 г) в DCM (5 мл) при 0°C и полученную смесь перемешивали в течение 5 мин. Затем добавляли периодинан Десса-Мартина (0,68 г) и смесь перемешивали при КТ в течение 45 мин. Затем добавляли насыщенный раствор тиосульфата натрия (5 мл), насыщенный раствор бикарбоната натрия (5 мл) и этилацетат (20 мл) и смесь перемешивали в течение 10 мин. Водную фазу отделяли и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенные органические растворы промывали рассолом, подкисляли уксусной кислотой (0,1 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения в виде желтой смолы. Выход 0,4 г.

m/z 432 (M+H)⁺ (APCI).

d) Дитрифторацетат (R)-7-(2-(3-фтор-5-((4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенил)этиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-он



Раствор 2-(3-фтор-5-((4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенил)ацетальдегида (пример 19, стадия с) (0,2 г) в метаноле (3 мл) добавляли к смеси гидрохлорида (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия d) (0,18 г) и уксусной кислоты (0,04 мл) в метаноле (0,5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин, затем охлаждали до 0°C. Затем добавляли цианоборгидрид натрия (0,03 г) и смесь оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение 2 ч. Растворитель выпаривали в вакууме и очистку осуществляли хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 95:5:0,5 до 89:10:1 DCM:метанол:'880' водный аммиак. Фракции, содержащие продукт, объединяли, упаривали в вакууме и очищали препаративной HPLC (Sunfire™, Градиент: 5-50% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие продукт, объединяли, упаривали в вакууме и остаток растирали с эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,018 г.

m/z 642 (M+H)⁺ (APCI).

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 7.89 (s, 1H), 7.26-7.12 (m, 3H), 6.93 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6.77 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4.94-4.85 (m, 1H), 4.26-4.13 (m, 2H), 3.74-3.59 (m, 6H), 3.35-2.94 (m, 10H), 2.67 (s, 3H), 2.06-1.91 (m, 2H), 1.83-1.68 (m, 2H). Шесть обмениваемых протонов не наблюдались.

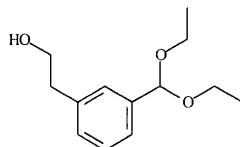
Пример 20. Дитрифторацетат (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(3-(2-(4-(5-метилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этил)бензиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она

OCC1=CC=C(CO)C=C1

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.31 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.16 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.86 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 2.87 (t, J = 6,9 Гц, 2H). Два обмениваемых протона не наблюдались.

OCCc1ccc(C=O)cc1

с) 2-(3-(Диэтоксиметил)фенил)этанол

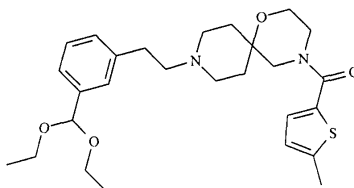


¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.38-7.25 (m, 3H), 7.22-7.16 (m, 1H), 5.50-5.47 (m, 1H), 3.93-3.82 (m, 2H), 3.71-3.47 (m, 4H), 2.94-2.86 (m, 2H), 1.29-1.21 (m, 6H). Один обмениваемый протон не наблюдался.

CCOC(C)C(c1ccccc1CCOS(=O)(=O)X)COC

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.40-7.29 (m, 3H), 7.19 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.42 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 3.67-3.48 (m, 4H), 3.07 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 2.86 (s, 3H), 1.24 (t, J = 6,8 Гц, 6H).

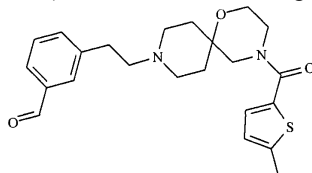
е) (9-(3-(Диэтоксиметил)фенетил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(5-метилтиофен-2-ил)метанол



3-(Диэтоксиметил)фенетилметансульфонат (пример 20, стадия d) (0,30 г) в ацетонитриле (1,5 мл) добавляли к перемешиваемому раствору трифторацетата (5-метилтиофен-2-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона (пример 9, стадия b) (0,391 г) и триэтиламина (0,415 мл) в ацетонитриле (1,5 мл) и раствор нагревали при 70°C в течение 48 ч. После охлаждения раствор упаривали в вакууме и для очистки наносили на колонку с силикагелем, элюируя смесью этилацетат:изогексан:триэтиламин (60:40:5) с получением указанного в подзаголовке соединения в виде смолы. Выход 0,2 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.30-7.24 (m, 3H), 7.14 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7.11 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 6.69 (dd, J = 3,7 Гц, 1,1 Гц, 1H), 5.46 (s, 1H), 3.78-3.71 (m, 4H), 3.65-3.49 (m, 6H), 2.82-2.77 (m, 2H), 2.65-2.57 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.48-2.39 (m, 2H), 1.94-1.86 (m, 2H), 1.67-1.56 (m, 2H), 1.23 (t, J = 7,2 Гц, 6H).

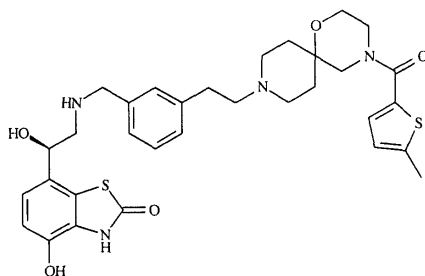
ф) 3-(2-(4-(5-Метилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этил)бензальдегид



Муравьиную кислоту (2 мл) добавляли к перемешиваемому раствору (9-(3-(диэтоксиметил)фенетил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(5-метилтиофен-2-ил)метанона (пример 20, стадия e) (0,20 г) в тетрагидрофуране (3 мл) и воде (1 мл), охлажденному в ледяной бане. Через 10 мин реакционную смесь упаривали в вакууме, добавляли толуол и реакционную смесь упаривали в вакууме. Остаток растворяли в ацетонитриле и затем упаривали в вакууме и этот процесс повторяли, получая указанное в подзаголовке соединение в виде масла, которое использовали непосредственно. Выход 0,16 г.

m/z 413(M+H)⁺ (APCI).

г) Дитрифторацетат (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(3-(2-(4-(5-метилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этил)бензиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она



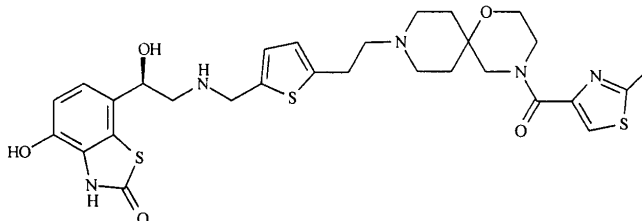
Уксусную кислоту (0,033 мл) добавляли к перемешиваемому раствору 3-(2-(4-(5-метилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этил)бензальдегида (пример 20, стадия f) (0,17 г) и гидрохлорида (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия d) (0,15 г) в метаноле (10 мл). Через 2 мин добавляли цианоборгидрид натрия (0,10 г) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Метанольный раствор концентрировали до примерно 3 мл и разбавляли этилацетатом. Образовывался смолистый осадок. Этилацетат декантировали и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и рассолом и сушили над сульфатом натрия. Смолу растворяли в небольшом количестве метанола и добавляли к этилацетату. Этилацетат фильтровали и упаривали в вакууме с получением белого твердого вещества. Твердое вещество растворяли в метаноле и очищали препаративной HPLC (Sunfire™, Градиент: 15-50% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие чистый продукт, объединяли и упаривали досуха. Растирание с диэтиловым эфиром дало указанное в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,11 г.

m/z 623 (M+H)⁺ (APCI).

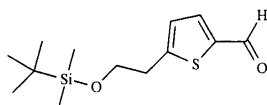
¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 11.67 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 9.85-9.75 и 9.61-9.50 (m, суммарный 1H), 9.18-8.98 (m, 2H), 7.45-7.31 (m, 4H), 7.29-7.24 (m, 1H), 6.89 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 6.86-6.83 (m, 1H), 6.75 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 6.48-6.44 (m, 1H), 4.93-4.85 (m, 1H), 4.21-4.14 (m, 2H), 3.74-3.64 (m, 4H), 3.53 (s,

2H), 3.48-3.40 (m, 2H), 3.36-3.27 (m, 2H), 3.08-2.92 (m, 6H), 2.47 (s, 3H), 2.16-2.08 (m, 2H), 1.74-1.61 (m, 2H).

Пример 21. Дитрифторацетат (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-((5-(2-(4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этил)тиофен-2-ил)метиламино)этил)бензо[а]тиазол-2(3H)-она



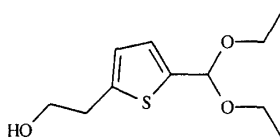
а) 5-(2-(трет-Бутилдиметилсилилокси)этил)тиофен-2-карбальдегид



трет-Бутилдиметилсилилхлорид (2,82 г) порциями добавляли к перемешиваемому раствору 2-(тиофен-2-ил)этанола (2 г) и имидазола (1,275 г) в DMF (20 мл) при 20°C в течение периода времени 20 мин. Смесь перемешивали при 20°C в течение 18 ч и затем распределяли между этилацетатом и водой, органический слой промывали водой, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и при пониженном давлении выпаривали растворитель. Остаток очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, элюируя градиентом 1-4% этилацетата в изогексане. Остаток (2,7 г) растворяли в THF (50 мл), раствор охлаждали до -78°C, по каплям за 10 мин добавляли н-бутиллитий (2,5М в гексанах, 5,06 мл) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до -78°C и по каплям в течение 5 мин добавляли DMF (5,7 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Реакционную смесь распределяли между водой и этилацетатом, органический слой промывали водой, сушили над сульфатом натрия и при пониженном давлении удаляли растворитель. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, элюируя 7% этилацетата в изогексане. Чистые фракции упаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 2,3 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.83 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 3.86 (t, 2H), 3.07 (t, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.02 (s, 6H).

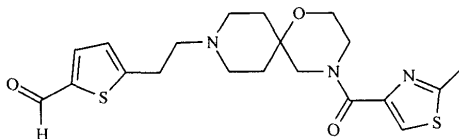
б) 2-(5-(Диэтоксиметил)тиофен-2-ил)этанол



Смесь 5-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)тиофен-2-карбальдегида (пример 21, стадия а) (1,37 г) и хлорида аммония (0,135 г) и триэтилортоформиата (0,928 мл) в этаноле (15 мл) кипятили с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 3 ч. Большую часть этанола удаляли при пониженном давлении, а оставшуюся смесь распределяли между этилацетатом и насыщенным раствором бикарбоната натрия, органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и при пониженном давлении удаляли растворитель. Остаток растворяли в THF (20 мл) и по каплям в течение 1 мин добавляли фторид тетрабутиламмония (1 М в THF, 5,07 мл). Смесь оставляли стоять при комнатной температуре в течение 30 мин. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, элюируя 25% этилацетата в изогексане. Чистые фракции упаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,940 г.

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO) δ 6.85 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.79-4.74 (m, 1H), 3.62-3.43 (m, 6H), 2.87 (t, 2H), 1.13 (t, 6H).

с) 5-(2-(4-(2-Метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этил)тиофен-2-карбальдегид

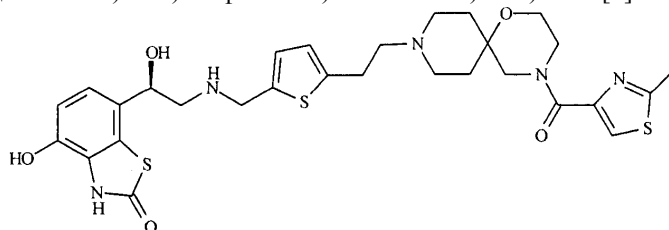


Раствор 2-(5-(диэтоксиметил)тиофен-2-ил)этанола (пример 21, стадия б) (0,54 г) в дихлорметане (20 мл) обрабатывали триэтиламино (0,359 мл) и смесь охлаждали в ледяной бане. Затем по каплям в течение 2 мин добавляли раствор метансульфонилхлорида (0,183 мл) в дихлорметане (3 мл) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Смесь промывали водой и органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и при пониженном давлении выпаривали растворитель. Остаток раство-

ряли в смеси ацетонитрила (7 мл) и DMF (1 мл), добавляли триэтиламин (0,654 мл), затем трифторацетат (2-метилтиазол-4-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона (пример 4, стадия h) (0,5 г) и нагревали при 70°C в течение 10 ч. Смесь распределяли между этилацетатом и насыщенным раствором бикарбоната натрия, органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и при пониженном давлении выпаривали растворитель. Остаток растворяли в THF (5 мл) и охлаждали в ледяной бане, добавляли муравьиную кислоту (4 мл), а затем воду (1 мл). Смесь оставляли стоять при 0°C в течение 10 мин. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток подвергали азеотропной перегонке дважды с толуолом и дважды с ацетонитрилом. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, используя 1% триэтиламина и 2% метанола в дихлорметане в качестве растворителя. Чистые фракции упаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,52 г.

m/z 420 (M+H)⁺ (APCI).

d) Дитрифторацетат (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-((5-(2-(4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этил)тиофен-2-ил)метиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она

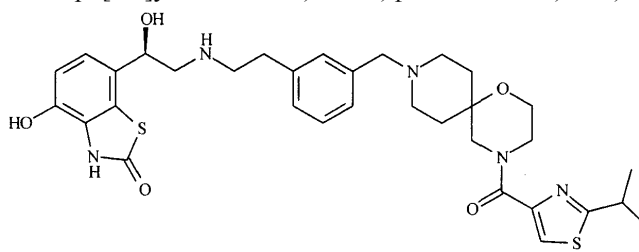


Раствор гидрохлорида (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия d) (0,22 г) в метаноле (8 мл) обрабатывали уксусной кислотой (0,041 мл), а затем раствором 5-(2-(4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этил)тиофен-2-карбальдегида (пример 21, стадия c) (0,3 г) в метаноле (2 мл). Смесь охлаждали в ледяной бане и обрабатывали цианоборгидридом натрия (0,067 г). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Большую часть метанола выпаривали при пониженном давлении, а остаток распределяли между THF (50 мл), рассолом (10 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (1 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и при пониженном давлении удаляли растворитель. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (Sunfire™, Градиент: 10-40% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие желаемый продукт, упаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения. Выход 0,08 г.

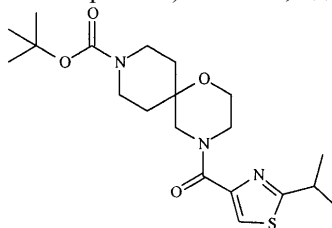
m/z 630 (M+H)⁺ (APCI).

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 11.27 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.94-6.88 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 4.91-4.85 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.70 (s, 4H), 3.66 (s, 2H), 3.40-3.30 (m, 4H), 3.26-3.07 (m, 4H), 3.04-3.02 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.09-1.99 (m, 2H), 1.87-1.73 (m, 2H). Пять обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 22. Дитрифторацетат (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(3-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она



а) трет-Бутил-4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат

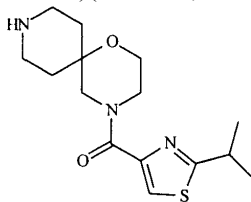


Раствор 2-изопропилтиазол-4-карбоновой кислоты (1 г) и гидрохлорида трет-бутил-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (WuXi PharmaTech) (1,71 г) в DMF (30 мл) охлаждали в ледяной бане и обрабатывали триэтиламином (2,442 мл), а затем HATU (2,89 г). Ледяную баню удаляли и смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Смесь распределяли между этилацетатом и рассолом, органический слой дважды промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и при пониженном давлении выпаривали растворитель. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на диоксиде

кремния, используя 70% этилацетата в изогексане в качестве растворителя. Чистые фракции упаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 2 г.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$, 90°C) δ 7.93 (s, 1H), 3.71-3.63 (m, 6H), 3.51-3.44 (m, 2H), 3.35-3.26 (m, 1H), 3.18-3.10 (m, 2H), 1.74-1.67 (m, 2H), 1.49-1.41 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.34 (d, $J = 7,6$ Гц, 6H).

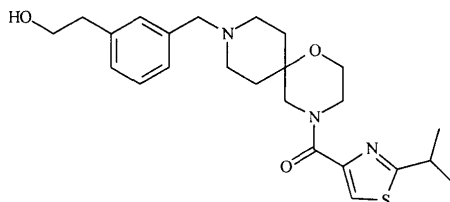
b) Трифторацетат (2-изопропилтиазол-4-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона



Раствор трет-бутил-4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (пример 22, стадия а) (2,3 г) в смеси дихлорметана (40 мл) и трифторуксусной кислоты (10 мл) оставляли стоять при 20°C в течение 30 мин. Добавляли толуол (50 мл) и выпаривали растворители, затем этот процесс повторяли с дополнительным количеством толуола (50 мл). Остаток растирали с эфиром. Затем смолу растворяли в ацетонитриле и растворитель выпаривали с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 1,64 г.

m/z 310($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (APCI).

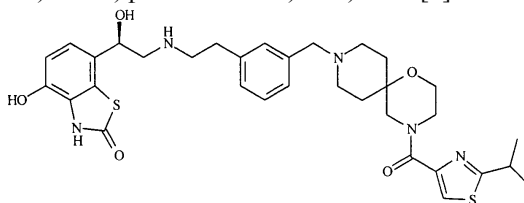
c) (9-(3-(2-Гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанон



Смесь трифторацетата (2-изопропилтиазол-4-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона (пример 22, стадия b) (0,85 г) и 2-(3-(бромметил)фенил)этанола (пример 6, стадия а) (0,432 г) в ацетонитриле (10 мл) при 20°C обрабатывали триэтиламино (0,616 мл), а затем перемешивали в течение 2 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток распределяли между этилацетатом и рассолом, органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и при пониженном давлении выпаривали растворитель. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, элюируя градиентом 1 % триэтиламина и 3% метанола в дихлорметане. Чистые фракции упаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,71 г.

m/z 444 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (APCI).

d) Дитрифторацетат (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(3-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она



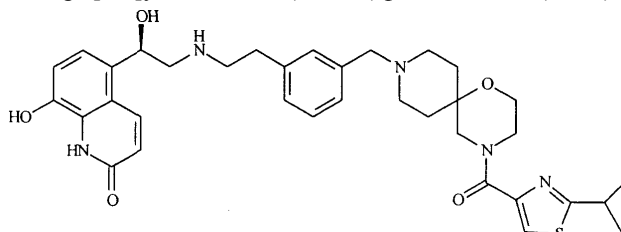
Раствор (9-(3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанона (пример 22, стадия c) (0,3 г) в дихлорметане (10 мл) обрабатывали трифторуксусной кислотой (0,052 мл), а затем периодином Десса-Мартин (0,402 г) и полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным раствором тиосульфата натрия (10 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и этилацетатом (10 мл) и интенсивно перемешивали в течение 5 мин. Смесь дважды экстрагировали этилацетатом, объединенные органические вещества промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, обрабатывали уксусной кислотой (0,039 мл) и при пониженном давлении выпаривали растворитель. Остаток растворяли в метаноле (2 мл) и добавляли к раствору при 0°C гидрохлорида (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия d) (0,2 г) и уксусной кислоты (0,039 мл) в метаноле (10 мл). Добавляли цианоборгидрид натрия (0,064 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Большую часть метанола выпаривали при пониженном давлении, а остаток распределяли между THF (50 мл), рассолом (10 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (1 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и при пониженном давлении удаляли растворитель. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (SunfireTM, Градиент: 10-40% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие желаемый

продукт, упаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения. Выход 0,170 г.

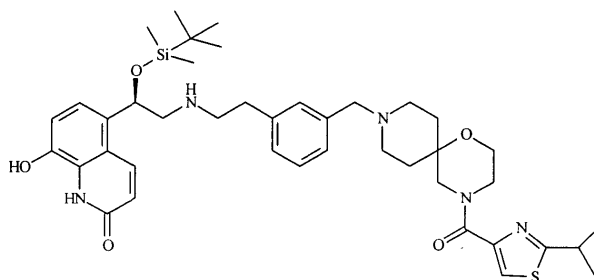
m/z 652 (M+H)⁺ (APCI).

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 11.27 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.45-7.31 (m, 4H), 6.93 (d, J = 31,1 Гц, 1H), 6.77 (d, J = 24,6 Гц, 1H), 4.96-4.87 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.70 (s, 4H), 3.65 (s, 2H), 3.35-2.97 (m, 11H), 2.08-1.96 (m, 2H), 1.84-1.67 (m, 2H), 1.35 (d, J = 20,7 Гц, 6H). Пять обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 23. Дитрифторацетат (R)-8-гидрокси-5-(1-гидрокси-2-(3-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)хинолин-2(1H)-она



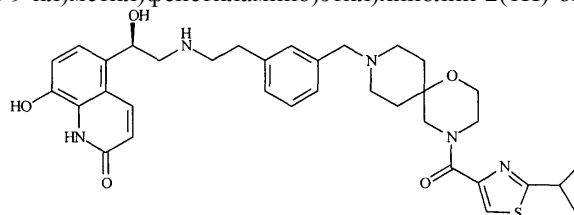
а) (R)-5-(1-(трет-Бутилдиметилсилилокси)-2-(3-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-он



Раствор (9-(3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанона (пример 22, стадия с) (0,159 г) в DCM (10 мл) обрабатывали трифторуксусной кислотой (0,028 мл), а затем периодином Десса-Мартина (0,213 г) и полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным раствором тиосульфата натрия (10 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и этилацетатом (10 мл) и интенсивно перемешивали в течение 5 мин. Смесь дважды экстрагировали этилацетатом, объединенные органические вещества промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, обрабатывали уксусной кислотой (0,039 мл) и при пониженном давлении выпаривали растворитель. Остаток растворяли в метаноле (2 мл) и добавляли к раствору (R)-5-(2-амино-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-она (WO 2004106333) (0,12 г) и уксусной кислоты (0,021 мл) в метаноле (10 мл). Смесь охлаждали в ледяной бане и обрабатывали триацетоксиборгидридом натрия (0,114 г), затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Метанол удаляли при пониженном давлении и остаток распределяли между насыщенным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом, органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и при пониженном давлении удаляли растворитель. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, используя 1% водного аммиака '880' и 8% метанола в дихлорметане в качестве растворителя. Чистые фракции упаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,127 г.

m/z 760 (M+H)⁺ (APCI).

б) Дитрифторацетат (R)-8-гидрокси-5-(1-гидрокси-2-(3-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)хинолин-2(1H)-она



Раствор (R)-5-(1-(трет-бутилдиметилсилилокси)-2-(3-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-она (пример 23, стадия а) (0,127 г) в THF (4 мл) обрабатывали раствором тригидрофторида триэтиламина (0,035 мл) в метаноле (1 мл) и полученную смесь оставляли стоять при 20°C в течение 18 ч. Растворители удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (Sunfire™, Градиент: 10-40% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие целевое соединение, упаривали

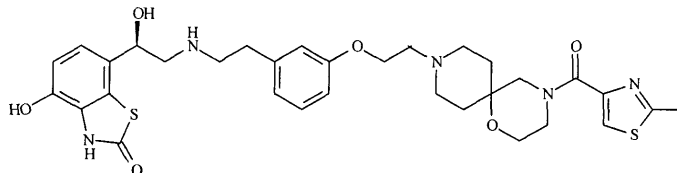
досуха с получением указанного в заголовке соединения. Выход 0,085 г.

m/z 646 (M+H)⁺ (APCI).

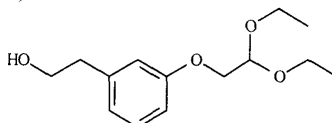
¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 8.16 (d, J = 36,5 Гц, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.45-7.33 (m, 4H), 7.13 (d, J = 26,1 Гц, 1H), 6.99 (d, J = 24,2 Гц, 1H), 6.54 (d, J = 24,2 Гц, 1H), 5.38-5.32 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.70 (s, 4H), 3.64 (s, 2H), 3.32-3.24 (m, 3H), 3.21-3.00 (m, 8H), 2.08-1.97 (m, 2H), 1.82-1.68 (m, 2H), 1.34 (d, J = 25,7 Гц, 6H). Шесть обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 24.

Дитрифторацетат (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(3-(2-(4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этокси)фенетиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она



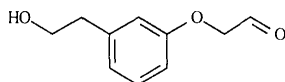
а) 2-(3-(2,2-Диэтоксиэтокси)фенил)этанол



Карбонат цезия (8,84 г) добавляли к раствору 3-(2-гидроксиэтил)фенола (2,5 г) и 2-бром-1,1-диэтоксиэтана (3,74 г) в DMF (50 мл) и полученную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи, затем оставляли охлаждаться. Смесь вливали в воду и экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенные экстракты промывали водой и рассолом, затем сушили над безводным сульфатом натрия и очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, элюируя градиентом диэтилового эфира в изогексане, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде бледно-желтого масла. Выход 3,0 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.21-7.16 (m, 1H), 6.82-6.72 (m, 3H), 4.80 (t, J = 5,3 Гц, 1H), 3.97 (d, J = 5,1 Гц, 2H), 3.81 (t, J = 6,5 Гц, 2H), 3.78-3.69 (m, 2H), 3.65-3.56 (m, 2H), 2.80 (t, J = 6,5 Гц, 2H), 1.21 (t, J = 6,9 Гц, 6H). Один обмениваемый протон не наблюдался.

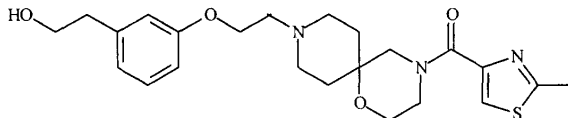
б) 2-(3-(2-Гидроксиэтил)фенокси)ацетальдегид



Концентрированную соляную кислоту (1,5 мл) добавляли к раствору 2-(3-(2,2-диэтоксиэтокси)фенил)этанола (пример 24, стадия а) (0,256 г) в 1,4-диоксане (3 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Затем раствор разбавляли водой и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения в виде белой пены. Выход 0,150 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.86 (s, 1H), 7.28-7.13 (m, 1H), 6.92-6.66 (m, 3H), 4.57 (s, 2H), 3.87 (t, J = 6,5 Гц, 2H), 2.86 (t, J = 6,5 Гц, 2H). Один обмениваемый протон не наблюдался.

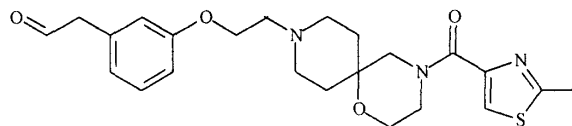
с) (9-(2-(3-(2-Гидроксиэтил)фенокси)этил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-метилтиазол-4-ил)метанол



Суспензию 2-(3-(2-гидроксиэтил)фенокси)ацетальдегида (пример 24, стадия б) (0,143 г) и трифторацетата (2-метилтиазол-4-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона (пример 4, стадия h) (0,314 г) в метаноле (10 мл) обрабатывали уксусной кислотой (0,045 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь охлаждали в смеси лед-вода, обрабатывали триацетоксиборгидридом натрия (0,254 г) и перемешивали в течение 3 суток, позволяя ледяной бане прекратить свое действие. Полученный раствор очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, элюируя смесью 1:15:84 триэтиламин:метанол:дихлорметан, с получением неочищенного продукта (0,243 г). Вторая очистка флэш-хроматографией на диоксиде кремния с элюированием смесью 1:5:94 триэтиламин:метанол:дихлорметан дала слегка загрязненное указанное в подзаголовке соединение в виде коричневой смолы. Выход 0,122 г.

m/z 446 (M+H)⁺ (APCI).

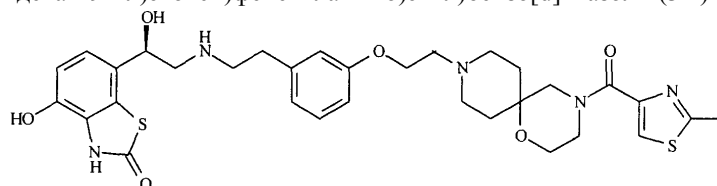
д) 2-(3-(2-(4-(2-Метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этокси)фенил)ацетальдегид



Раствор (9-(2-(3-(2-гидроксиэтил)фенокси)этил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-метилтиазол-4-ил)метанона (пример 24, стадия с) (0,152 г) в DCM (5 мл) охлаждали в смеси лед-вода, обрабатывали трифторуксусной кислотой (0,039 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Добавляли периодинан Десса-Мартина (0,221 г) и смесь удаляли из охлаждающей бани и перемешивали при комнатной температуре в течение 25 мин. Реакцию гасили добавлением насыщенного раствора тиосульфата натрия (5 мл), насыщенного раствора бикарбоната натрия (5 мл) и этилацетата (5 мл) и полученную двухфазную смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем смесь дважды экстрагировали этилацетатом и объединенные органические экстракты промывали рассолом. Добавляли уксусную кислоту (0,1 мл), затем подкисленные экстракты сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения в виде коричневой смолы. Выход 0,118 г.

m/z 444 ($M+H$)⁺ (APCI).

е) Дитрифторацетат (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(3-(2-(4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этоксифенетиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она

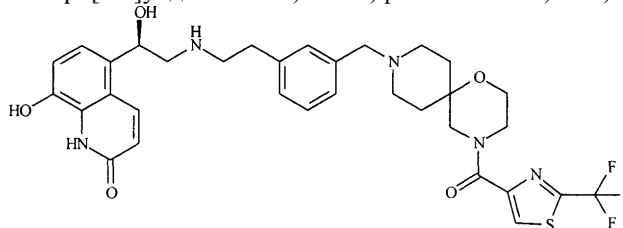


Раствор гидрохлорида (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия d) (0,105 г) в метаноле (2 мл) обрабатывали уксусной кислотой (0,023 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Затем добавляли раствор 2-(3-(2-(4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этоксифенил)ацетальдегида (пример 24, стадия d) (0,117 г) в метаноле (3 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а потом охлаждали в смеси лед-вода и обрабатывали триацетоксиборгидридом натрия (0,085 г). Смесь перемешивали во льду в течение 1 ч и затем снова добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,086 г). Смесь перемешивали во льду в течение 1 ч, затем опять добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,169 г) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Добавляли дополнительное количество триацетоксиборгидрида натрия (0,506 г) и смесь перемешивали в течение ночи, позволяя ей медленно нагреться до комнатной температуры. На следующие сутки смесь снова охлаждали в смеси лед-вода, обрабатывали триацетоксиборгидридом натрия (0,254 г) и перемешивали в смеси лед-вода в течение 45 мин, затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в смеси ацетонитрила (3 мл) и воды (1,5 мл) и очищали препаративной HPLC (Sunfire™, Градиент: 5-50% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие продукт, концентрировали в вакууме и дважды совместно упаривали с ацетонитрилом с получением бесцветного остатка. Остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением твердого вещества, которое собирали фильтрованием, промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме при комнатной температуре с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,011 г.

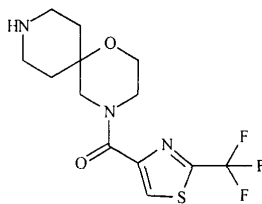
m/z 654 ($M+H$)⁺ (APCI).

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO) δ 11.68 (br s, 1H), 10.22 (br s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.29 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 6.96-6.84 (m, 4H), 6.77 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6.48 (br s, 1H), 4.93-4.85 (m, 1H), 4.36-4.27 (m, 2H), 3.83-3.61 (m, 6H), 3.60-3.51 (m, 2H), 3.50-3.42 (m, 2H), 3.24-3.02 (m, 6H), 3.02-2.84 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.15-2.06 (m, 2H), 1.88-1.67 (m, 2H). Три обмениваемых протона не наблюдались.

Пример 25. Дитрифторацетат (R)-8-гидрокси-5-(1-гидрокси-2-(3-((4-(2-(трифтометил)тиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)хинолин-2(1H)-она



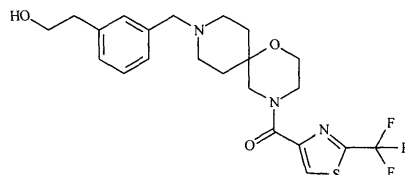
а) Трифторацетат 1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил(2-(трифтометил)тиазол-4-ил)метанона



Раствор гидрохлорида трет-бутил-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (WuXi PharmaTech) (0,594 г) и 2-(трифторметил)тиазол-4-карбоновой кислоты (0,4 г) в DMF (10 мл) обрабатывали триэтиламиноом (0,848 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли HATU (1,003 г) и смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Смесь распределяли между этилацетатом и рассолом, органический слой дважды промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и при пониженном давлении выпаривали растворитель. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, элюируя 40% этилацетата в изогексане, с получением продукта в виде свободного основания. Его растворяли в дихлорметане (40 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (10 мл), и затем смесь оставляли стоять при 20°C в течение 1 ч. Добавляли толуол (60 мл), и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,740 г.

m/z 336 (M+H)⁺ (APCI).

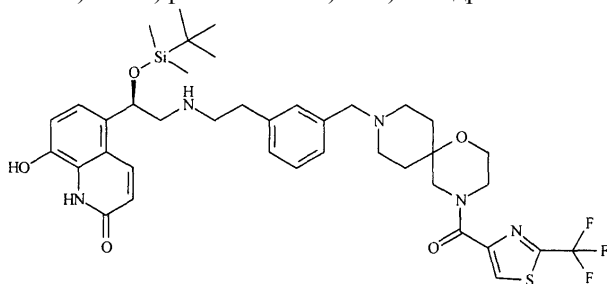
б) (9-(3-(2-Гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-(трифторметил)тиазол-4-ил)метанон



2-(3-(Бромметил)фенил)этанол (пример 6, стадия а) (0,354 г) добавляли к раствору трифторацетата 1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил(2-(трифторметил)тиазол-4-ил)метанона (пример 25, стадия а) (0,74 г) и триэтиламина (0,689 мл) в ацетонитриле (15 мл), и смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток распределяли между этилацетатом и насыщенным раствором бикарбоната натрия, органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и при пониженном давлении выпаривали растворитель. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, используя 1% триэтиламина и 3% метанола в дихлорметане в качестве растворителя. Чистые фракции упаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,640 г.

m/z 470 (M+H)⁺ (APCI).

с) (R)-5-(1-(трет-Бутилдиметилсилилокси)-2-(3-((4-(2-(трифторметил)тиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-он

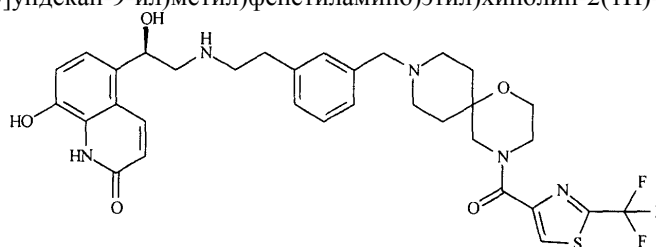


Раствор (9-(3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-(трифторметил)тиазол-4-ил)метанона (пример 25, стадия b) (0,211 г) в дихлорметане (10 мл) обрабатывали трифторуксусной кислотой (0,035 мл), а затем периодином Десса-Мартина (0,266 г) и полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным раствором тиосульфата натрия (10 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и этилацетатом (10 мл) и интенсивно перемешивали в течение 5 мин. Смесь дважды экстрагировали этилацетатом, объединенные органические вещества промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, обрабатывали уксусной кислотой (0,026 мл) и при пониженном давлении выпаривали растворитель. Остаток растворяли в метаноле (2 мл) и добавляли к раствору (R)-5-(2-амино-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-она (WO 2004106333) (0,150 г) и уксусной кислоты (0,026 мл) в метаноле (10 мл). Смесь охлаждали в ледяной бане и обрабатывали триацетоксиборгидридом натрия (0,143 г) и затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Метанол удаляли при пониженном давлении и остаток распределяли между насыщенным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом, органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и при пониженном давлении удаляли растворитель. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на

диоксиде кремния, используя 1% водного аммиака '880' и 8% метанола в дихлорметане в качестве растворителя. Чистые фракции упаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,11 г.

m/z 786 (M+H)⁺ (APCI).

d) Дитрифторацетат (R)-8-гидрокси-5-(1-гидрокси-2-(3-((4-(2-(трифторметил)тиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)хинолин-2(1H)-она

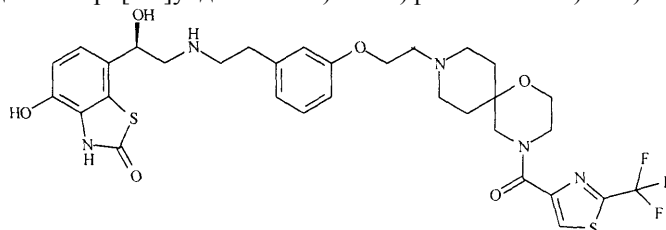


Тригидрофторид триэтиламина (0,030 мл) в метаноле (1 мл) добавляли к раствору (R)-5-(1-(трет-бутилдиметилсилилокси)-2-(3-((4-(2-(трифторметил)тиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-она (пример 25, стадия c) (0,11 г) в THF (4 мл) и полученный раствор оставляли стоять при 20°C в течение 18 ч. Растворители удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (Sunfire™, Градиент: 10-40% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие целевое соединение, упаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения (0,075 г).

m/z 672 (M+H)⁺ (APCI).

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 8.78 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.18 (d, J = 49,2 Гц, 1H), 7.45-7.33 (m, 4H), 7.14 (d, J = 21,8 Гц, 1H), 7.00 (d, J = 19,8 Гц, 1H), 6.54 (d, J = 21,9 Гц, 1H), 5.39-5.33 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.75-3.63 (m, 4H), 3.59 (s, 2H), 3.28 (t, J = 8,1 Гц, 2H), 3.21-3.00 (m, 8H), 2.10-1.97 (m, 2H), 1.84-1.67 (m, 2H). Пять обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 26. Дитрифторацетат (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(3-((4-(2-(трифторметил)тиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она

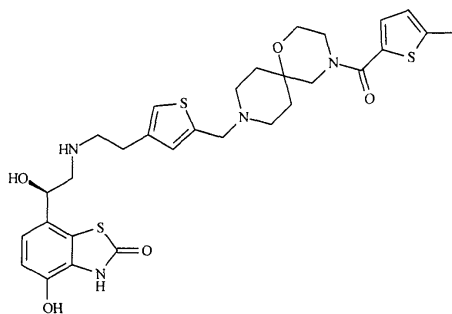


Раствор (9-(3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-(трифторметил)тиазол-4-ил)метанона (пример 25, стадия b) (0,268 г) в дихлорметане (10 мл) обрабатывали трифторуксусной кислотой (0,044 мл), а затем периодином Десса-Мартин (0,339 г) и полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным раствором тиосульфата натрия (10 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и этилацетатом (10 мл) и интенсивно перемешивали в течение 5 мин. Смесь дважды экстрагировали этилацетатом, объединенные органические вещества промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, обрабатывали уксусной кислотой (0,033 мл) и при пониженном давлении выпаривали растворитель. Остаток растворяли в метаноле (2 мл) и добавляли к раствору при 0°C гидрохлорида (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия d) (0,15 г) и уксусной кислоты (0,033 мл) в метаноле (10 мл). Добавляли цианоборгидрид натрия (0,054 г), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Большую часть метанола выпаривали при пониженном давлении, а остаток распределяли между THF (50 мл), рассолом (10 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (1 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и при пониженном давлении удаляли растворитель. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (Sunfire™, Градиент: 10-40% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие целевое соединение, упаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения. Выход 0,13 г.

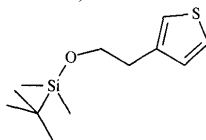
m/z 678 (M+H)⁺ (APCI).

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 11.27 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.45-7.31 (m, 4H), 6.93 (d, J = 41,1 Гц, 1H), 6.77 (d, J = 36,9 Гц, 1H), 4.97-4.87 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.74-3.69 (m, 2H), 3.69-3.64 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.25 (t, J = 14,5 Гц, 2H), 3.19-2.99 (m, 8H), 2.09-1.97 (m, 2H), 1.84-1.69 (m, 2H). Четыре обмениваемых протона не наблюдались.

Пример 27. Дитрифторацетат (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(2-(5-((4-(5-метилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)тиофен-3-ил)этиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она



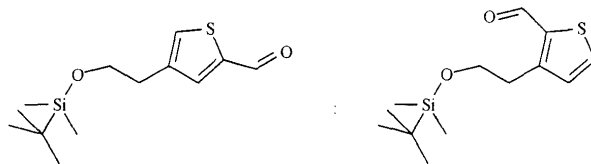
а) трет-Бутилдиметил(2-(тиофен-3-ил)этокси)силан



трет-Бутилхлордиметилсилан (3,88 г) добавляли к перемешиваемому раствору 2-(тиофен-3-ил)этанола (3,00 г) и 1Н-имидазола (4,78 г) в DMF (30 мл), охлажденному в ледяной бане. Через 16 ч реакционную смесь разбавляли этилацетатом (300 мл), промывали водой (3 × 150 мл) и упаривали в вакууме. Очистку осуществляли хроматографией на силикагеле, элюируя изогексаном, а затем смесью 1:5 этилацетат:изогексан, собирая указанное в подзаголовке соединение в виде масла. Выход 5,2 г.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.23 (dd, $J = 2,9, 4,9$ Гц, 1H), 7.01-6.99 (m, 1H), 6.97 (dd, $J = 1,3, 4,9$ Гц, 1H), 3.80 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H), 2.85 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.01 (s, 6H).

б) Смесь 4-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)тиофен-2-карбальдегида с 3-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)тиофен-2-карбальдегидом



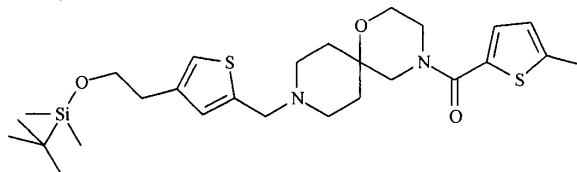
н-Бутиллитий (1,6М в гексанах, 7 мл) по каплям добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутилдиметил(2-(тиофен-3-ил)этокси)силана (пример 27, стадия а) (2,210 г) в тетрагидрофуране (60 мл), охлажденному при -78°C . После добавления реакционную смесь перемешивали в ледяной бане в течение 1 ч и затем охлаждали до -78°C . По каплям в течение 5 мин добавляли JV.iV-диметилформамид (9,00 г) и после дополнительных 10 мин охлаждающую баню удаляли. Через 1 ч реакционную смесь распределяли между водой и этилацетатом и этилацетатный раствор промывали дважды водой, один раз рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле с элюированием смесью 1:20 этилацетат:изогексан дала смесь 4:1 4-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)тиофен-2-карбальдегида и 3-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)тиофен-2-карбальдегида (анализ ^1H ЯМР) в виде масла. Выход 1,3 г.

4-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)тиофен-2-карбальдегид:

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.93 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7.71 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7.52 (s, 1H), 3.92-3.84 (m, 2H), 2.91 (t, $J = 6,5$ Гц, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.04 (s, 6H). 3-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)тиофен-2-карбальдегид:

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10.08 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7.09 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 3.92 - 3.84 (m, 2H), 3.22 (t, $J = 6,5$ Гц, 2H), 0.89 (s, 9H), -0.01 (s, 6H).

с) (9-((4-(2-(трет-Бутилдиметилсилилокси)этил)тиофен-2-ил)метил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(5-метилтиофен-2-ил)метанол

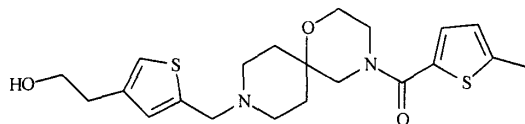


Трифторацетат (5-метилтиофен-2-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро [5.5]ундекан-4-ил)метанола (пример 9, стадия б) (0,230 г) добавляли к перемешиваемому раствору смеси 4:1 4-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)тиофен-2-карбальдегида и 3-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)тиофен-2-карбальдегида (пример 27, стадия б) (0,20 г) и AcOH (0,033 мл) в N-метил-2-пирролидиноне (3 мл). Через 5 мин добавляли триацетоксисборгидрид натрия (0,35 г). Через 16 ч добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Этилацетатный слой три раза промывали водой и упаривали в вакууме.

Очистка хроматографией на силикагеле с элюированием смесью 20:80:5 этилацетат:изогексан:триэтиламин привела к разделению двух изомерных продуктов и получению указанного в подзаголовке соединения в виде смолы. Выход 0,21 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.09 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.69 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 3.78 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 3.76-3.69 (m, 4H), 3.64 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.76 (t, J = 7,1 Гц, 2H), 2.62-2.54 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.41-2.32 (m, 2H), 1.90-1.82 (m, 2H), 1.63-1.52 (m, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.01 (s, 6H).

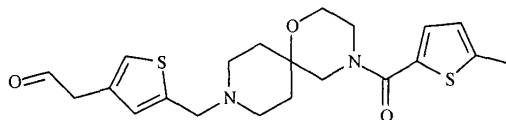
d) 9-((4-(2-Гидроксиэтил)тиофен-2-ил)метил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(5-метилтиофен-2-ил)метанон



Фторид тетрабутиламмония (1M в тетрагидрофуране, 2 мл) добавляли к раствору 9-((4-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)тиофен-2-ил)метил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(5-метилтиофен-2-ил)метанона (пример 27, стадия c) (0,65 г) в тетрагидрофуране (7 мл). Через 1 ч раствор упаривали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле с элюированием смесью 20:1 этилацетат:триэтиламин дала указанное в подзаголовке соединение в виде смолы. Выход 0,45 г.

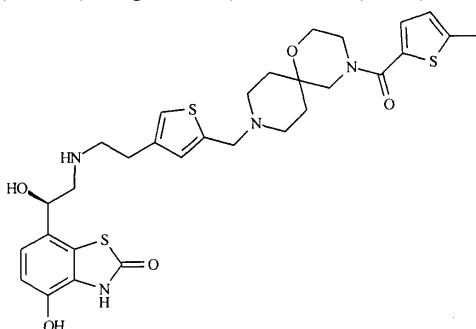
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.09 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.69 (dd, J = 1,0, 3,7 Гц, 1H), 3.83 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 3.76-3.70 (m, 4H), 3.66 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.82 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 2.62-2.55 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.43-2.33 (m, 2H), 1.91-1.82 (m, 2H), 1.65-1.50 (m, 2H). Один обмениваемый протон не наблюдался.

e) 2-(5-((4-(5-Метилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)тиофен-3-ил)ацетальдегид



Периодинан Десса-Мартина (0,35 г) добавляли к перемешиваемому раствору 9-((4-(2-гидроксиэтил)тиофен-2-ил)метил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(5-метилтиофен-2-ил)метанона (пример 27, стадия d) (0,19 г) и трифторуксусной кислоты (0,052 мл) в DCM (5 мл). Через 1 ч добавляли этилацетат (30 мл), а затем смесь насыщенного раствора тиосульфата натрия (5 мл) и насыщенного раствора бикарбоната натрия (5 мл). Реакционную смесь хорошо встряхивали и разделяли. Этилацетатный раствор промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, водой и рассолом. Добавляли уксусную кислоту (0,07 мл), раствор сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме (температура бани примерно 30°C) с получением указанного в подзаголовке соединения в виде смолы. Выход 0,19 г. Использовали непосредственно.

f) Дитрифторацетат (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(5-((4-(5-метилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)тиофен-3-ил)этиламино)этилбензо[d]тиазол-2(3H)-она



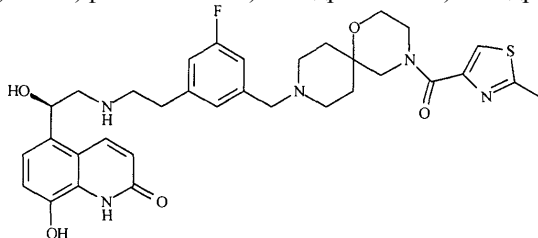
Уксусную кислоту (0,039 г) добавляли к перемешиваемому раствору гидрохлорида (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия d) (0,17 г) и 2-(5-((4-(5-метилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)тиофен-3-ил)ацетальдегида (пример 27, стадия e) (0,19 г) в MeOH (10 мл). Через 1 мин добавляли цианоборгидрид натрия (0,10 г). Через 3 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме до примерно 2 мл, добавляли THF (20 мл) и раствор промывали смесью рассола (10 мл) и насыщенного раствора бикарбоната натрия (2 мл). Органический раствор сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Твердое вещество растворяли в метаноле и очищали препаративной HPLC (Sunfire™, Градиент: 10-40% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали досуха в вакууме. Добавляли ацетонитрил и раствор упаривали в вакууме, и этот процесс повторяли. Добавляли диэтиловый эфир и растирали смолу с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

ва. Выход 0,097 г.

m/z 629 (M+H)⁺ (APCI).

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO) δ 11.67 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 9.82-9.67 (m, 1H), 8.93-8.67 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.93 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6.77 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6.60-6.46 (m, 1H), 6.51-6.46 (m, 1H), 4.92-4.86 (m, 1H), 4.68-4.51 (m, 2H), 3.74-2.88 (m, 16H), 2.46 (s, 3H), 2.15-2.04 (m, 2H), 1.69-1.56 (m, 2H).

Пример 28. Дитрифторацетат (R)-5-(2-(3-фтор-5-((4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-она



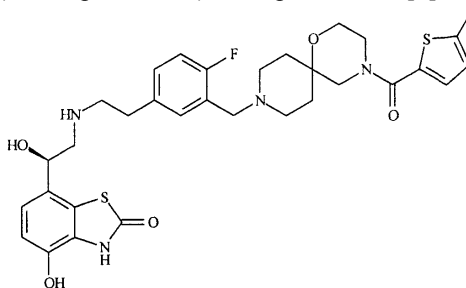
Раствор 2-(3-фтор-5-((4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенил)ацетальдегида (пример 19, стадия с) (0,2 г) добавляли к смеси (R)-5-(2-амино-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-она (WO 2004106333) (0,23 г) и уксусной кислоты (0,027 мл) в метаноле (3 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин, затем охлаждали до 0°C. Затем добавляли цианоборгидрид натрия (0,044 г) и смесь оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение 2 ч. Растворитель выпаривали в вакууме и очистку осуществляли хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 95:5:0,5 до 89:10:1 DCM:метанол:водный аммиак '880'. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали в вакууме. Остаток растворяли в THF (3 мл), добавляли тригидрофторид триэтиламина (0,11 мл) и смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Очистку осуществляли препаративной HPLC (Sunfire™, Градиент: 5-50% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,021 г.

m/z 636 (M+H)⁺ (APCI).

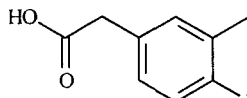
¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 8.15 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.29-7.17 (m, 3H), 7.13 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6.99 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6.55 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 5.37-5.29 (m, 1H), 4.35-4.19 (m, 2H), 3.75-3.59 (m, 6H), 3.34-2.98 (m, 10H), 2.67 (s, 3H), 2.06-1.93 (m, 2H), 1.83 1.69 (m, 2H). Шесть обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 29.

Дитрифторацетат (R)-7-(2-(4-фтор-3-((4-(5-метилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она



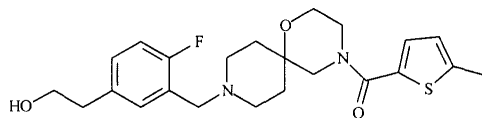
а) 2-(4-Фтор-3-метилфенил)уксусная кислота



2-(4-Фтор-3-метилфенил)ацетонитрил (1 г) и гидроксид натрия (0,8 г) объединяли в смеси метанола (10 мл) и воды (3 мл). Затем полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток растворяли в воде (25 мл). Водную фазу промывали эфиром (2 × 25 мл), подкисляли концентрированной соляной кислотой и экстрагировали эфиром (3 × 25 мл). Объединенные органические растворы промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 1,1 г.

¹H ЯМР (300 МГц, D₆-DMSO) δ 12.31 (s, 1H), 7.20-6.99 (m, 3H), 3.52 (s, 2H), 2.21 (s, 3H).

б) (9-(2-Фтор-5-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(5-метилтиофен-2-ил)метанон

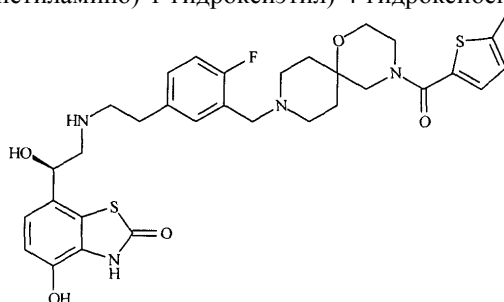


Пероксид бензоила (0,058 г) добавляли к смеси 2-(4-фтор-3-метилфенил)уксусной кислоты (0,6 г) (пример 29, стадия а) и N-бромсукцинимид (0,7 г) в DCM (10 мл). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. Добавляли DCM (10 мл) и воду (20 мл) и отделяли органическую фазу. Органическую фазу промывали рассолом (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Остаток перерастворяли в THF (10 мл) и охлаждали в ледяной бане. По каплям добавляли раствор борана-диметилсульфида (2М в THF, 4,46 мл) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Осторожно добавляли метанол (2 мл) и после прекращения выделения пузырьков растворитель выпаривали в вакууме. Остаток перерастворяли в ацетонитриле (10 мл) и добавляли трифторацетат (5-метилтиофен-2-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона (пример 9, стадия b) (0,7 г), а затем триэтиламин (1,49 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи и затем концентрировали в вакууме. Очистку осуществляли хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 99:1:0,1 до 97:3:0,3 DCM:метанол:водный аммиак '880'. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде пены. Выход 0,46 г.

m/z 433 (M+H)⁺ (APCI).

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO) δ 7.22-7.16 (m, 2H), 7.14-7.07 (m, 1H), 6.97 (dd, J = 10,0, 8,5 Гц, 1H), 6.80-6.76 (m, 1H), 3.67-3.57 (m, 6H), 3.50-3.45 (m, 4H), 2.70 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.41-2.35 (m, 4H), 1.76-1.67 (m, 2H), 1.55-1.45 (m, 2H). Один обмениваемый протон не наблюдался.

с) Дитрифторацетат (R)-7-(2-(4-фтор-3-((4-(5-метилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она



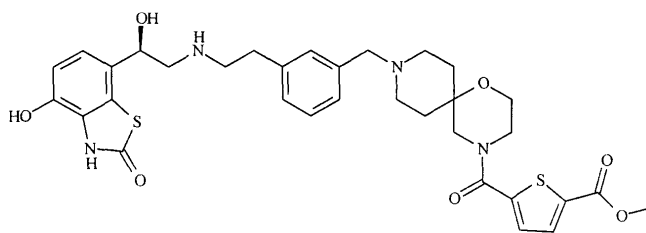
TFA (0,032 мл) добавляли к раствору (9-(2-фтор-5-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(5-метилтиофен-2-ил)метанона (пример 29, стадия b) (0,18 г) в DCM (5 мл) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 5 мин, затем добавляли периодинан Десса-Мартина (0,27 г). Полученный желтый раствор оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли смесь насыщенного раствора тиосульфата натрия (5 мл), насыщенного раствора бикарбоната натрия (5 мл) и этилацетата (25 мл) и полученную смесь интенсивно перемешивали в течение 10 мин. Водную фазу отделяли и экстрагировали этилацетатом (25 мл). Объединенные органические растворы промывали рассолом, подкисляли несколькими каплями уксусной кислоты, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Остаток растворяли в метаноле (5 мл), затем добавляли уксусную кислоту (0,012 мл) и гидрохлорид (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия d) (0,17 г) и смесь перемешивали в течение 5 мин, а потом охлаждали в ледяной бане. Затем добавляли цианоборгидрид натрия (0,039 г), смесь оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение ночи. Растворитель выпаривали в вакууме. Очистку осуществляли хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 94,5:5:0,5 до 89:10:1 DCM:метанол:водный аммиак '880'. Фракции, содержащие продукт, объединяли, упаривали в вакууме. Дополнительную очистку осуществляли препаративной HPLC (Sunfire™, Градиент: 5-30% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие продукт, объединяли, упаривали в вакууме и остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,11 г.

m/z 641 (M+H)⁺ (APCI).

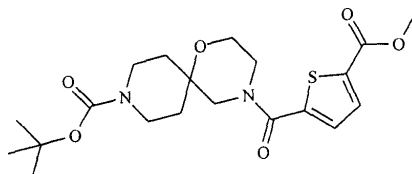
¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 7.47-7.35 (m, 2H), 7.29-7.17 (m, 2H), 6.93 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6.82-6.75 (m, 2H), 4.91 (dd, J = 8,1, 5,3 Гц, 1H), 4.32-4.20 (m, 2H), 3.74-3.61 (m, 4H), 3.53 (s, 2H), 3.28-2.93 (m, 10H), 2.46 (s, 3H), 2.05-1.97 (m, 2H), 1.82-1.74 (m, 2H). Шесть обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 30.

Дитрифторацетат (R)-метил-5-(9-(3-(2-(2-гидрокси-2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидробenzo[d]тиазол-7-ил)этиламино)этил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-карбонил)тиофен-2-карбоксилата



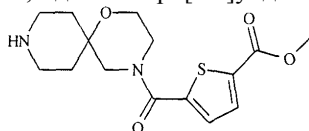
а) трет-Бутил-4-(5-(метоксикарбонил)тиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат



Раствор гидрохлорида трет-бутил-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (WuXi PharmaTech) (0,6 г) и тиофен-2,5-дикарбоновой кислоты (1,7 г) в DMF (10 мл) обрабатывали триэтиламино (2,75 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли HATU (1,013 г) и смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Смесь распределяли между этилацетатом и рассолом, содержащим уксусную кислоту (2 мл), органический слой дважды промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и при пониженном давлении выпаривали растворитель. Остаток очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, используя 1% уксусной кислоты в этилацетате в качестве растворителя. Этот материал растворяли в THF (30 мл), обрабатывали карбонилдидимидазолом (0,332 г) и смесь оставляли стоять при 45°C в течение 1 ч. Добавляли метанол (20 мл) и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 30 мин. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток распределяли между этилацетатом и рассолом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и при пониженном давлении выпаривали растворитель. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, используя 40% этилацетата в изогексане в качестве растворителя. Чистые фракции упаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,45 г.

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 7.72 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 7.40 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.72-3.68 (m, 2H), 3.63-3.59 (m, 2H), 3.58-3.51 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.12-3.04 (m, 2H), 1.77-1.70 (m, 2H), 1.46-1.40 (m, 2H), 1.39 (s, 9H).

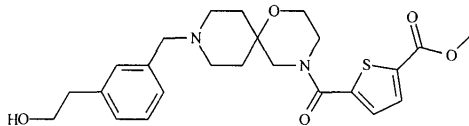
б) Трифторацетат метил-5-(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-карбонил)тиофен-2-карбоксилата



Трифторуксусную кислоту (10 мл) добавляли к раствору трет-бутил-4-(5-(метоксикарбонил)тиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (пример 30, стадия а) (0,45 г) в дихлорметане (40 мл) и полученную смесь оставляли стоять при 20°C в течение 1 ч. Добавляли толуол (50 мл) и растворители удаляли при пониженном давлении с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,46 г.

m/z 325 (M+H)⁺ (APCI).

с) Метил-5-(9-(3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-карбонил)тиофен-2-карбоксилат

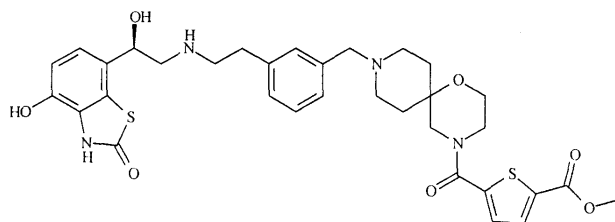


Раствор трифторацетата метил-5-(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-карбонил)тиофен-2-карбоксилата (пример 30, стадия б) (0,46 г) и 2-(3-(бромметил)фенил)этанола (пример 6, стадия а) (0,226 г) в ацетонитриле (10 мл) обрабатывали триэтиламино (0,44 мл) и смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток распределяли между этилацетатом и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и при пониженном давлении выпаривали растворитель. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, используя 1% триэтиламина и 3% метанола в дихлорметане в качестве растворителя. Чистые фракции упаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,41 г.

m/z 459 (M+H)⁺ (APCI).

д) Дитрифторацетат (R)-метил-5-(9-(3-(2-(2-гидрокси-2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]тиазол-7-ил)этиламино)этил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-карбонил)ти-

офен-2-карбоксилата



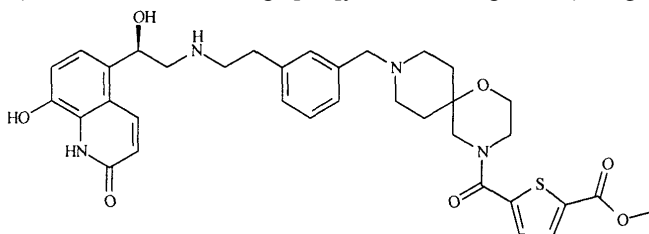
Раствор метил-5-(9-(3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-карбонил)тиофен-2-карбоксилата (пример 30, стадия с) (0,262 г) в дихлорметане (10 мл) обрабатывали трифторуксусной кислотой (0,044 мл), а затем периодинамом Десса-Мартина (0,339 г) и полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным раствором тиосульфата натрия (10 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и этилацетатом (10 мл) и интенсивно перемешивали в течение 5 мин. Смесь дважды экстрагировали этилацетатом, объединенные органические вещества промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, обрабатывали уксусной кислотой (0,033 мл) и при пониженном давлении выпаривали растворитель. Остаток растворяли в метаноле (2 мл) и добавляли к раствору при 0°C гидрохлорида (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия d) (0,15 г) и уксусной кислоты (0,033 мл) в метаноле (10 мл). Добавляли цианоборгидрид натрия (0,054 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Большую часть метанола выпаривали при пониженном давлении, а остаток распределяли между THF (50 мл), рассолом (10 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (1 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и при пониженном давлении удаляли растворитель. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (Sunfire™, Градиент: 10-40% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие целевое соединение, упаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения. Выход 0,175 г.

m/z 667 ($M+H$)⁺ (APCI).

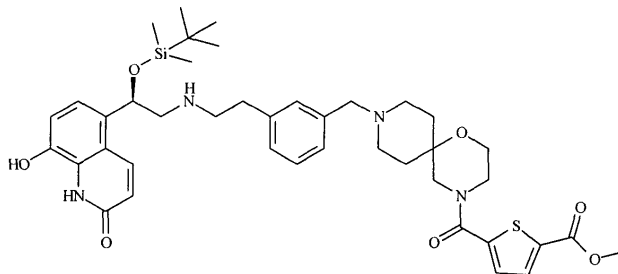
¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 11.27 (s, 1H), 7.72 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 7.44-7.33 (m, 5H), 6.93 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6.77 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4.95-4.89 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.74-3.69 (m, 2H), 3.66-3.61 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.28-2.98 (m, 10H), 2.09-1.99 (m, 2H), 1.77 (s, 2H). Пять обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 31.

Дитрифторацетат (R)-метил-5-(9-(3-(2-(2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этиламино)этил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-карбонил)тиофен-2-карбоксилата



а) (R)-Метил-5-(9-(3-(2-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этиламино)этил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-карбонил)тиофен-2-карбоксилат

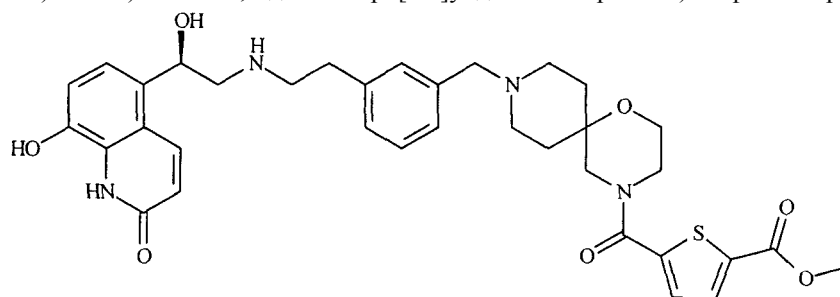


Раствор метил-5-(9-(3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-карбонил)тиофен-2-карбоксилата (пример 30, стадия с) (0,137 г) в дихлорметане (10 мл) обрабатывали трифторуксусной кислотой (0,023 мл), а затем периодинамом Десса-Мартина (0,178 г) и полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным раствором тиосульфата натрия (10 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и этилацетатом (10 мл) и интенсивно перемешивали в течение 5 мин. Смесь дважды экстрагировали этилацетатом, объединенные органические вещества промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, обрабатывали уксусной кислотой (0,017 мл) и при пониженном давлении выпаривали растворитель с получением неочищенного промежуточного альдегида (0,13 г). Альдегид растворяли в

метаноле (2 мл) и добавляли к раствору (R)-5-(2-амино-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-она (WO 2004106333) (0,10 г) и уксусной кислоты (0,017 мл) в метаноле (10 мл). Смесь охлаждали в ледяной бане и обрабатывали триацетоксиборгидридом натрия (0,095 г), а затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Метанол удаляли при пониженном давлении и остаток распределяли между насыщенным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом, органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и при пониженном давлении удаляли растворитель. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, используя 1% водного аммиака '880' и 9% метанола в дихлорметане в качестве растворителя. Чистые фракции упаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,108 г.

m/z 775 (M+H)⁺ (APCI).

б) Дитрифторацетат (R)-метил-5-(9-(3-(2-(2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этиламино)этил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-карбонил)тиофен-2-карбоксилата



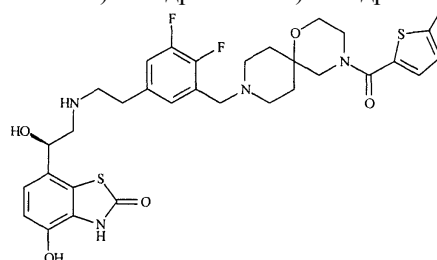
(R)-Метил-5-(9-(3-(2-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этиламино)этил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-карбонил)тиофен-2-карбоксилат (пример 31, стадия а) (0,108 г) в THF (4 мл) обрабатывали тригидрофторидом триэтиламина (0,029 мл) в метаноле (1 мл) и раствор оставляли стоять при 20°C в течение 18 ч. Растворители удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (Sunfire™, Градиент: 10-40% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие целевое соединение, упаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения. Выход 0,055 г.

m/z 661 (M+H)⁺ (APCI).

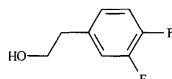
¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 8.18 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 7.72 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 7.45-7.32 (ш, 5H), 7.14 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7.00 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6.54 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 5.40-5.34 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.75-3.70 (m, 2H), 3.66-3.61 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.29 (t, J = 8,1 Гц, 2H), 3.22-3.01 (m, 8H), 2.10-1.99 (m, 2H), 1.78 (s, 2H). Шесть обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 32.

Дитрифторацетат (R)-7-(2-(3,4-дифтор-5-((4-(5-метилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она



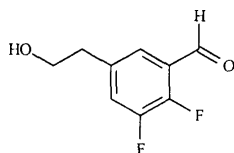
а) 2-(3,4-Дифторфенил)этанол



Раствор борана-диметилсульфида (2М в THF, 18,30 мл) осторожно добавляли к раствору 2-(3,4-дифторфенил)уксусной кислоты (2,1 г) в THF (20 мл) при 0°C. Полученную смесь оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали в ледяной бане и по каплям добавляли метанол (5 мл). Реакционную смесь перемешивали до прекращения выделения пузырьков и в вакууме выпаривали растворитель. Очистку осуществляли хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от изогексана до 4:1 изогексан:этилацетат. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения в виде прозрачного масла. Выход 1,92 г.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.14-7.00 (m, 2H), 6.98-6.90 (m, 1H), 3.85 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 2.82 (t, J = 6,4 Гц, 2H). Один обмениваемый протон не наблюдался.

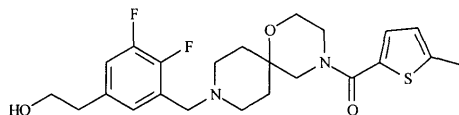
б) 2,3-Дифтор-5-(2-гидроксиэтил)бензальдегид



2,2,6,6-Тетраметилпиперидин (6,15 мл) добавляли к раствору н-бутиллития в гексанах (1,6М, 22,8 мл) при -70°C . По каплям добавляли раствор 2-(3,4-дифторфенил)этанола (пример 32, стадия а) (1,92 г) в THF (25 мл). Добавляли THF (25 мл) и смесь перемешивали при -70°C в течение 6 ч. Затем добавляли DMF (4,7 мл) и смесь перемешивали в течение 1 ч при -70°C . Затем смесь оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение 70 ч. Добавляли водный раствор HCl (2М, 10 мл), а затем этилацетат (20 мл) и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические растворы промывали рассолом (20 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали в вакууме. Очистку осуществляли хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 4:1 до 2:1 изогексан:диэтиловый эфир. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения в виде желтого масла. Выход 1,9 г.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10.33 (s, 1H), 7.54-7.47 (m, 1H), 7.39-7.32 (m, 1H), 3.92-3.86 (m, 2H), 2.88 (t, $J = 6,3$ Гц, 2H). Один обмениваемый протон не наблюдался.

с) (9-(2,3-Дифтор-5-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(5-метилтиофен-2-ил)метанон

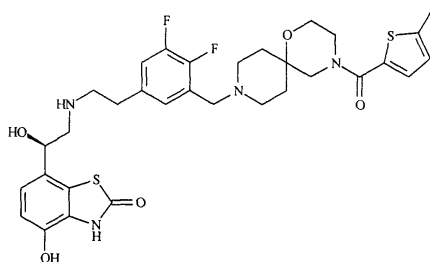


Трифторацетат (5-метилтиофен-2-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона (пример 9, стадия b) (0,53 г) добавляли к раствору 2,3-дифтор-5-(2-гидроксиэтил)бензальдегида (пример 32, стадия b) (0,25 г) и уксусной кислоты (0,08 мл) в метаноле (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин и охлаждали в ледяной бане. Затем добавляли цианоборгидрид натрия (0,13 г), смесь оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Очистку осуществляли хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 99:1:0,1 до 97:3:0,3 DCM:метанол:водный аммиак '880'. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения в виде смолы. Выход 0,08 г.

m/z 451($M+H$) $^+$ (APCI).

^1H ЯМР (400 МГц, D_6 -DMSO, 90°C) δ 7.18 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 7.14-7.06 (m, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.80-6.77 (m, 1H), 4.34-4.29 (m, 1H), 3.68-3.57 (m, 6H), 3.53-3.46 (m, 4H), 2.70 (t, $J = 6,7$ Гц, 2H), 2.47-2.34 (m, 7H), 1.77-1.67 (m, 2H), 1.55-1.45 (m, 2H).

d) Дитрифторацетат (R)-7-(2-(3,4-дифтор-5-((4-(5-метилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она



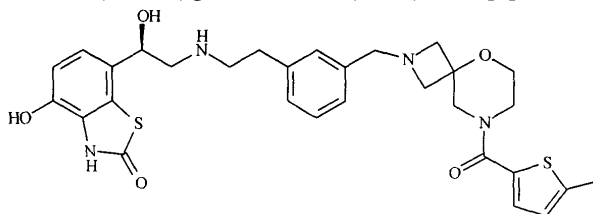
TFA (0,013 мл) добавляли к раствору (9-(2,3-дифтор-5-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(5-метилтиофен-2-ил)метанона (пример 32, стадия с) (0,077 г) в DCM (2 мл) при 0°C . Смесь перемешивали в течение 5 мин, затем добавляли периодинан Десса-Мартина (0,11 г). Полученный желтый раствор оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли смесь насыщенного раствора тиосульфата натрия (1 мл), насыщенного раствора бикарбоната натрия (1 мл) и этилацетата (5 мл) и полученную смесь интенсивно перемешивали в течение 10 мин. Водную фазу отделяли и экстрагировали этилацетатом (25 мл). Объединенные органические растворы промывали рассолом, подкисляли несколькими каплями уксусной кислоты, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Остаток растворяли в метаноле (5 мл), затем добавляли уксусную кислоту (0,005 мл) и гидрохлорид (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия d) (0,045 г) и смесь перемешивали в течение 5 мин, а потом охлаждали в ледяной бане. Затем добавляли цианоборгидрид натрия (0,016 г), смесь оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение ночи. Растворитель выпаривали в вакууме. Очистку осуществляли хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 94,5:5:0,5 до 89:10:1 DCM:метанол:водный аммиак '880'. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали в вакууме. Дополнительную очистку осуществ-

ляли препаративной HPLC (Sunfire™, Градиент: 5-30% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие продукт, объединяли, упаривали в вакууме и остаток растирали с эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,052 г.

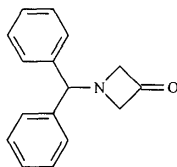
m/z 659 (M+H)⁺ (APCI).

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 11.27 (s, 1H), 7.46-7.37 (m, 1H), 7.28-7.23 (m, 1H), 7.20 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6.93 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6.81-6.74 (m, 2H), 4.91 (dd, J = 8,1, 5,0 Гц, 1H), 4.28-4.19 (m, 2H), 3.74-3.62 (m, 4H), 3.53 (s, 2H), 3.25 (t, J = 7,9 Гц, 2H), 3.15-2.95 (m, 8H), 2.46 (s, 3H), 2.01-1.93 (m, 2H), 1.80-1.67 (m, 2H). Пять обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 33. Дитрифторацетат (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(3-((8-(5-метилтиофен-2-карбонил)-5-окса-2,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)фенетиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она



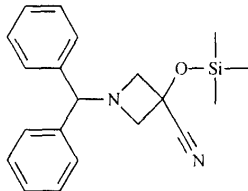
а) 1-Бензгидрилазетидин-3-он



Триэтиламин (24,7 мл) добавляли к раствору 1-бензгидрилазетидин-3-ола (5 г) в DMSO (25 мл). По каплям добавляли раствор пиридинового триоксида серы (18 г) в DMSO (65 мл) и смесь перемешивали при 20°C в течение 90 мин. Смесь выливали на лед/в воду и дважды экстрагировали этилацетатом, объединенные органические вещества три раза промывали рассолом, а потом сушили над сульфатом натрия, фильтровали и при пониженном давлении удаляли растворитель. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, используя 2% триэтиламина в изогексане в качестве растворителя. Чистые фракции упаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 2,9 г.

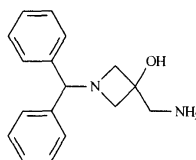
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.50-7.46 (m, 4H), 7.30 (t, J = 11,4 Гц, 4H), 7.24-7.19 (m, 2H), 4.59 (s, 1H), 4.00 (s, 4H).

б) 1-Бензгидрил-3-(триметилсилилокси)азетидин-3-карбонитрил



Цианид тетрабутиламмония (0,283 г) в дихлорметане (50 мл) по каплям в течение 15 мин добавляли к перемешиваемому раствору 1-бензгидрилазетидин-3-она (пример 33, стадия а) (2,5 г) и триметилсилилцианида (2,82 мл) в дихлорметане (50 мл) при 20°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь промывали водой, органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и при пониженном давлении выпаривали растворитель с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 3,5 г. Использовали непосредственно без очистки.

с) 3-(Аминометил)-1-бензгидрилазетидин-3-ол

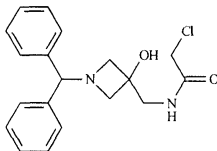


Раствор 1-бензгидрил-3-(триметилсилилокси)азетидин-3-карбонитрила (пример 33, стадия б) (3,5 г) в THF (50 мл) обрабатывали комплексом боран-метилсульфид (2М в THF, 20,8 мл) и полученную смесь нагревали при 70°C в течение 1 ч в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры и осторожно гасили метанолом (50 мл) с последующей обработкой этилендиамином (2,81 мл). Эту смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч, а затем при 55°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и обрабатывали фторидом тетрабутиламмония (1М в THF, 15,6 мл), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин. Растворители выпаривали при пониженном давлении и остаток распределяли между этилацетатом и рассолом. Органический слой сушили над сульфатом натрия,

фильтровали и при пониженном давлении выпаривали растворитель. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, элюируя градиентом от 6 до 7% метанола в дихлорметане с 1% триэтиламина. Чистые фракции упаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 1,95 г.

m/z 269 ($M+H$)⁺ (APCI).

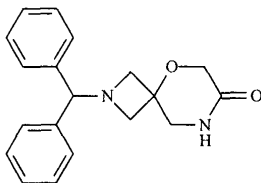
d) N-((1-Бензгидрил-3-гидроксиазетидин-3-ил)метил)-2-хлорацетамид



Хлорацетилхлорид (0,846 мл) по каплям в течение 30 мин добавляли к интенсивно перемешиваемой смеси 3-(аминометил)-1-бензгидрилазетидин-3-ола (пример 33, стадия с) (2,1 г) в этилацетате (100 мл) и карбоната калия (3,03 г) в воде (100 мл) при 0°C. Смесь перемешивали в течение дополнительных 30 мин при 0°C и затем экстрагировали этилацетатом, органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и при пониженном давлении выпаривали растворитель с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 2,6 г.

m/z 345 ($M+H$)⁺ (APCI).

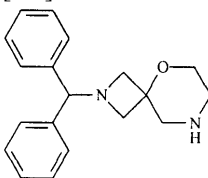
e) 2-Бензгидрил-5-окса-2,8-дiazаспиро[3.5]нонан-7-он



N-((1-Бензгидрил-3-гидроксиазетидин-3-ил)метил)-2-хлорацетамид (пример 33, стадия d) (2,6 г) в THF (50 мл) по каплям в течение 90 мин добавляли к интенсивно перемешиваемому раствору при 75°C трет-бутоксид калия (1M в трет-бутаноле, 15,08 мл) и THF (150 мл) в атмосфере азота. После завершения добавления смесь перемешивали при 75°C в течение 10 мин и затем охлаждали до комнатной температуры. Растворители удаляли при пониженном давлении и остаток распределяли между этилацетатом и рассолом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и при пониженном давлении удаляли растворитель с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 2,05 г.

m/z 309 ($M+H$)⁺ (APCI).

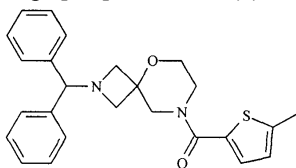
f) 2-Бензгидрил-5-окса-2,8-дiazаспиро[3.5]нонан



Комплекс боран-метилсульфид (2M в THF, 10,7 мл) добавляли к раствору 2-бензгидрил-5-окса-2,8-дiazаспиро[3.5]нонан-7-она (пример 33, стадия e) (2 г) в сухом THF (40 мл) и полученный раствор перемешивали при 70°C в атмосфере азота в течение 50 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры и обрабатывали по каплям метанолом (40 мл), а затем N1,N2-диметилэтан-1,2-диамином (3,43 г). Смесь нагревали при 70°C в течение 6 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток распределяли между этилацетатом и рассолом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и при пониженном давлении выпаривали растворитель. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, используя 1% триэтиламина и 5% метанола в дихлорметане в качестве растворителя. Чистые фракции упаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 1,35 г.

m/z 295 ($M+H$)⁺ (APCI).

g) (2-Бензгидрил-5-окса-2,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)(5-метилтиофен-2-ил)метанон

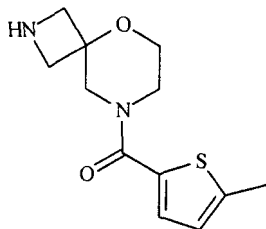


НАТУ (2,267 г) одной порцией добавляли к раствору 5-метилтиофен-2-карбоновой кислоты (0,652 г) и 2-бензгидрил-5-окса-2,8-дiazаспиро[3.5]нонана (пример 33, стадия f) (1,35 г) и триэтиламина (1,917

мл) в DMF (20 мл) при 0°C. Охлаждающую баню удаляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь распределяли между этилацетатом и рассолом, органический слой дважды промывали рассолом, а потом сушили над сульфатом натрия, фильтровали и при пониженном давлении удаляли растворитель. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, элюируя градиентом от 0,4 до 5% метанола в дихлорметане. Чистые фракции упаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 1,5 г.

m/z 419(M+H)⁺ (APCI).

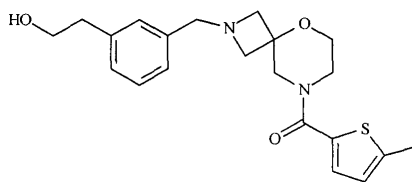
h) Гидрохлорид (5-метилтиофен-2-ил)(5-окса-2,8-дiazаспиرو[3.5]нонан-8-ил)метанона



1-Хлорэтил-хлорформиат (0,508 мл) по каплям добавляли к раствору (2-бензгидрил-5-окса-2,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)(5-метилтиофен-2-ил)метанона (пример 33, стадия g) (1,5 г) в ацетонитриле (30 мл) при 0°C. Затем смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч в атмосфере азота. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в метаноле (50 мл). Этот раствор кипятили с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 30 мин. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток растирали с этилацетатом (40 мл), а затем с ацетонитрилом (7 мл) с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,29 г.

m/z 253 (M+H)⁺ (APCI).

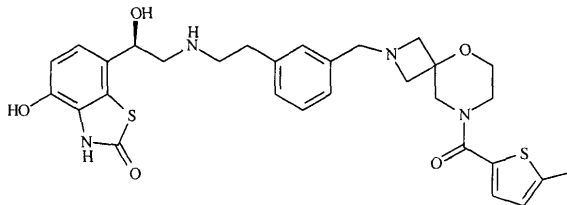
i) (2-(3-(2-Гидроксиэтил)бензил)-5-окса-2,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)(5-метилтиофен-2-ил)метанон



2-(3-(Бромметил)фенил)этанол (пример 6, стадия a) (0,281 г) добавляли к раствору гидрохлорида (5-метилтиофен-2-ил)(5-окса-2,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)метанона (пример 33, стадия h) (0,29 г) и триэтиламина (0,42 мл) в ацетонитриле (15 мл) при 20°C и полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 20°C. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток распределяли между этилацетатом и рассолом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и при пониженном давлении удаляли растворитель. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, используя 3% метанола в дихлорметане с 1% триэтиламина в качестве растворителя. Чистые фракции упаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,32 г.

m/z 387 (M+H)⁺ (APCI).

j) Дитрифторацетат (R)-4-гидроксид-7-(1-гидроксид-2-(3-((8-(5-метилтиофен-2-карбонил)-5-окса-2,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)фенетиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она



Раствор (2-(3-(2-гидроксиэтил)бензил)-5-окса-2,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)(5-метилтиофен-2-ил)метанона (пример 33, стадия i) (0,16 г) в дихлорметане (10 мл) обрабатывали трифторуксусной кислотой (0,032 мл), а затем периодином Десса-Мартина (0,246 г) и полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным раствором тиосульфата натрия (10 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и этилацетатом (10 мл) и интенсивно перемешивали в течение 5 мин. Смесь дважды экстрагировали этилацетатом, объединенные органические вещества промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, обрабатывали уксусной кислотой (0,024 мл) и при пониженном давлении выпаривали растворитель. Остаток растворяли в метаноле (2 мл) и добавляли к раствору при 0°C гидрохлорида (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксидбензо[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия d) (0,15 г) и уксусной кислоты (0,024 мл) в метаноле (10 мл). Добавляли цианоборгидрид натрия (0,039 г) и смесь

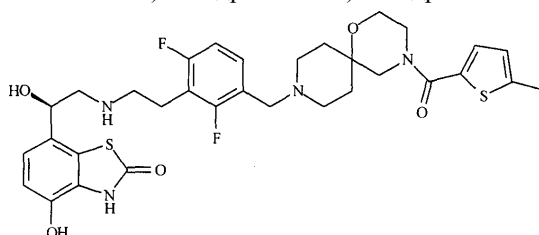
перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Большую часть метанола выпаривали при пониженном давлении, а остаток распределяли между THF (50 мл), рассолом (10 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (1 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и при пониженном давлении удаляли растворитель. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (Sunfire™, Градиент: 10-40% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие целевое соединение, упаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения. Выход 0,13 г.

m/z 595 (M+H)⁺ (APCI).

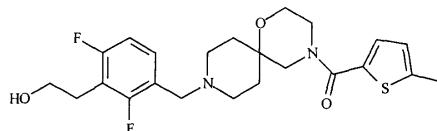
¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 11.26 (s, 1H), 7.42-7.29 (m, 4H), 7.24 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6.93 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6.82-6.75 (m, 2H), 4.95-4.88 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.09-3.97 (m, 4H), 3.87 (s, 2H), 3.73-3.69 (m, 2H), 3.66-3.62 (m, 2H), 3.24 (t, J = 8,1 Гц, 2H), 3.15-2.97 (m, 4H), 2.46 (s, 3H). Пять обменываемых протонов не наблюдались.

Пример 34.

Дитрифторацетат (R)-7-(2-(2,6-дифтор-3-((4-(5-метилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она



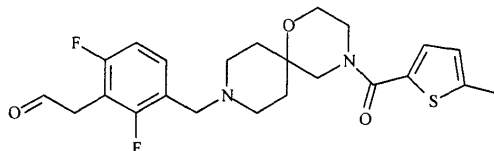
а) (9-(2,4-Дифтор-3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(5-метилтиофен-2-ил)метанон



Дибензоилпероксид (0,03 г) добавляли к смеси NBS (0,53 г) и 2-(2,6-дифтор-3-метилфенил)уксусной кислоты (0,5 г) в DCM (10 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. Добавляли DCM (10 мл) и воду (20 мл) и органическую фазу отделяли. Органическую фазу промывали рассолом (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток перерастворяли в THF (10 мл) и охлаждали в ледяной бане. По каплям добавляли раствор комплекса боран-диметилсульфид (2M в THF, 4 мл) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Осторожно по каплям добавляли метанол (2 мл) и после прекращения выделения пузырьков растворитель выпаривали. Остаток перерастворяли в ацетонитриле (10 мл) и добавляли трифторацетат (5-метилтиофен-2-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона (пример 9, стадия b) (0,8 г), а затем триэтиламин (1,12 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи, упаривали и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 99:1:0,1 до 97:3:0,3 DCM:метанол:водный аммиак '880', с получением указанного в подзаголовке соединения в виде прозрачной пены. Выход 0,37 г.

m/z 451 (M+H)⁺ (APCI).

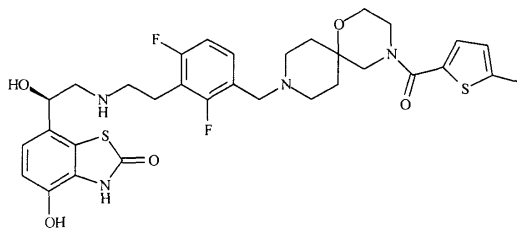
б) 2-(2,6-Дифтор-3-((4-(5-метилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенил)ацетальдегид



TFA (0,05 мл) добавляли к раствору (9-(2,4-дифтор-3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(5-метилтиофен-2-ил)метанона (пример 34, стадия а) (0,27 г) в DCM (5 мл) при 0°C и полученную смесь перемешивали в течение 5 мин. Затем добавляли периодинан Десса-Мартина (0,38 г) и смесь перемешивали при КТ в течение 45 мин. Затем добавляли насыщенный раствор тиосульфата натрия (5 мл), насыщенный раствор бикарбоната натрия (5 мл) и этилацетат (20 мл) и смесь интенсивно перемешивали в течение 10 мин. Водную фазу отделяли и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенные органические растворы промывали рассолом (20 мл), подкисляли несколькими каплями уксусной кислоты, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде прозрачной смолы. Выход 0,27 г.

m/z 449 (M+H)⁺ (APCI).

с) Дитрифторацетат (R)-7-(2-(2,6-дифтор-3-((4-(5-метилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она



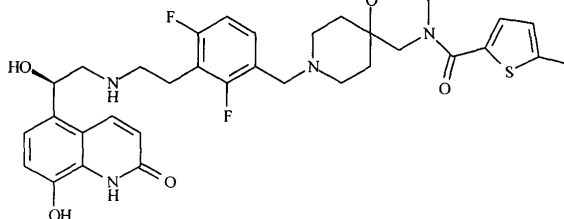
Раствор 2-(2,6-дифтор-3-((4-(5-метилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспи́ро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенил)ацетальдегида (пример 34, стадия b) (0,135 г) в метаноле (3 мл) добавляли к смеси гидрoхлорида (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenзо[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия d) (0,11 г) и уксусной кислоты (0,015 мл) в метаноле (0,5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин, затем охлаждали до 0°C. Затем добавляли цианоборгидрид натрия (0,025 г) и смесь оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 95:5:0,5 до 89:10:1 DCM:метанол:водный аммиак '880'. Фракции, содержащие продукт, объединяли, упаривали и очищали препаративной HPLC (Sunfire™, Градиент: 5-50% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,1 г.

m/z 659 (M+H)⁺ (APCI).

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 11.27 (s, 1H), 7.64-7.50 (m, 1H), 7.26-7.12 (m, 2H), 6.93 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6.84-6.69 (m, 2H), 4.91 (dd, J = 8,5, 4,9 Гц, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.77-3.47 (m, 6H), 3.29-2.99 (m, 10H), 2.46 (s, 3H), 2.10-1.90 (m, 2H), 1.88-1.68 (m, 2H). Пять обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 35.

Дитрифторацетат (R)-5-(2-(2,6-дифтор-3-((4-(5-метилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспи́ро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенил)ацетальдегида) (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-она



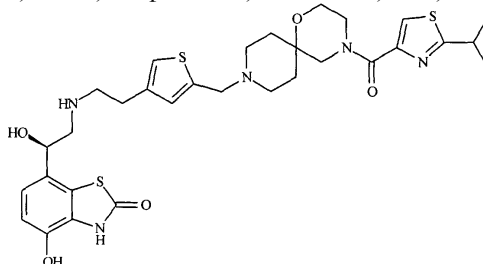
Раствор 2-(2,6-дифтор-3-((4-(5-метилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспи́ро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенил)ацетальдегида (пример 34, стадия b) (0,135 г) в метаноле (3 мл) добавляли к смеси (R)-5-(2-амно-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-она (WO 2004106333) (0,12 г) и уксусной кислоты (0,017 мл) в метаноле (3 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин, затем охлаждали до 0°C. Затем добавляли цианоборгидрид натрия (0,028 г) и смесь оставляли нагреваться до КТ, и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 95:5:0,5 до 89:10:1 BSM:метанол:водный аммиак '880'. Фракции, содержащие продукт, объединяли, упаривали, и остаток растворяли в THF (3 мл), добавляли тригидрофторид триэтиламина (0,074 мл), и смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали препаративной HPLC (Sunfire™, Градиент: 5-50% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,12 г.

m/z 653 (M+H)⁺ (APCI).

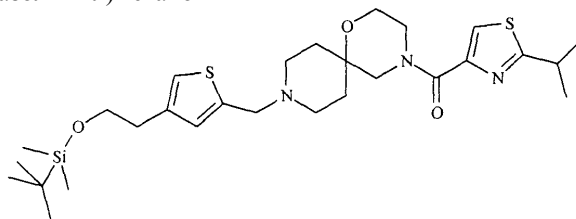
¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 8.18 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 7.64-7.51 (m, 1H), 7.22-7.10 (m, 3H), 7.00 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6.80 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 6.54 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 5.36 (dd, J = 8,7, 4,1 Гц, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.76-3.46 (m, 6H), 3.33-3.03 (m, 10H), 2.46 (s, 3H), 2.09-1.95 (m, 2H), 1.87-1.66 (m, 2H). Шесть обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 36.

Дитрифторацетат (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(2-(5-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспи́ро[5.5]ундекан-9-ил)метил)тиофен-3-ил)этиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она



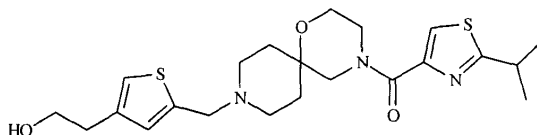
а) (9-((4-(2-(трет-Бутилдиметилсилилокси)этил)тиофен-2-ил)метил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанон



Трифторацетат (2-изопропилтиазол-4-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона (пример 22, стадия b) (0,50 г) добавляли к перемешиваемому раствору смеси 4:1 4-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)тиофен-2-карбальдегида и 3-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)тиофен-2-карбальдегида (пример 27, стадия b) (0,40 г) и AcOH (0,085 мл) в N-метил-2-пирролидиноне (6 мл). Через 5 мин добавляли триацетоксисборгидрид натрия (0,48 г). Через 16 ч добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Этилацетатный слой три раза промывали водой и упаривали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле с элюированием смесью 20:80:5 этилацетат:изогексан:триэтиламин привела к разделению двух изомерных продуктов и получению указанного в подзаголовке соединения в виде смолы. Выход 0,27 г.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.81 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.99-3.91 (m, 1H), 3.88-3.82 (m, 1H), 3.81-3.72 (m, 5H), 3.69-3.58 (m, 3H), 3.37-3.25 (m, 1H), 2.76 (t, $J = 7,1$ Гц, 2H), 2.59-2.44 (m, 3H), 2.41-2.29 (m, 1H), 1.89-1.81 (m, 2H), 1.78-1.67 (m, 1H), 1.56-1.50 (m, 1H), 1.46-1.34 (m, 6H), 0.87 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

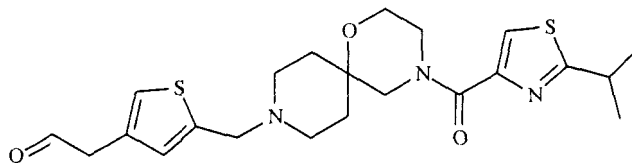
б) (9-((4-(2-Гидроксиэтил)тиофен-2-ил)метил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанон



Фторид тетрабутиламмония (1M в тетрагидрофуране, 2 мл) добавляли к раствору (9-((4-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)тиофен-2-ил)метил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанона (пример 36, стадия a) (0,27 г) в тетрагидрофуране (4 мл). Через 1 ч раствор упаривали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле с элюированием смесью 20:1 этилацетат:триэтиламин дала указанное в подзаголовке соединение в виде смолы. Выход 0,18 г.

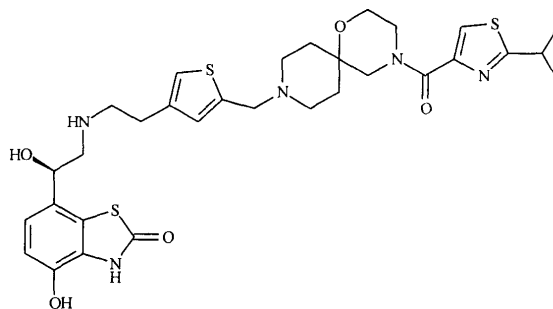
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.81 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.87-3.80 (m, 3H), 3.79-3.72 (m, 3H), 3.71-3.60 (m, 3H), 3.36-3.25 (m, 1H), 2.82 (t, $J = 6,6$ Гц, 3H), 2.61-2.42 (m, 3H), 2.42-2.30 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 2H), 1.78-1.67 (m, 1H), 1.67-1.58 (m, 1H), 1.44-1.36 (m, 6H).

с) 2-(5-((4-(2-Изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)тиофен-3-ил)ацетальдегид



Периодинан Десса-Мартина (0,25 г) добавляли к перемешиваемому раствору (9-((4-(2-гидроксиэтил)тиофен-2-ил)метил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанона (пример 36, стадия b) (0,17 г) и трифторуксусной кислоты (0,07 мл) в DCM (5 мл). Через 1 ч добавляли этилацетат (30 мл), а затем смесь насыщенного раствора тиосульфата натрия (5 мл) и насыщенного раствора бикарбоната натрия (5 мл). Реакционную смесь хорошо встряхивали и разделяли. Этилацетатный раствор промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, водой и рассолом. Добавляли уксусную кислоту (0,07 мл), раствор сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме (температура бани примерно 30°C) с получением указанного в подзаголовке соединения в виде смолы. Выход 0,19 г. Использовали непосредственно.

д) Дитрифторацетат (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(2-(5-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)тиофен-3-ил)этиламино)этил)бензода[тиазол-2(3H)-она



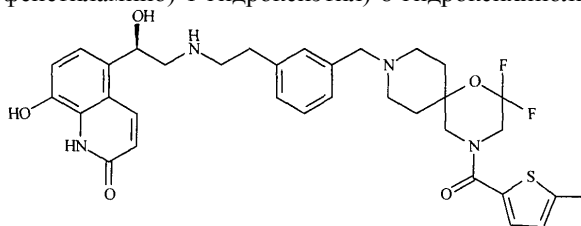
Уксусную кислоту (0,037 мл) добавляли к перемешиваемому раствору гидрохлорида (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия d) (0,170 г) и 2-(5-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)тиофен-3-ил)ацетальдегида (пример 36, стадия c) (0,170 г) в метаноле (8 мл). Через 1 мин добавляли цианоборгидрид натрия (0,08 г). Через 3 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме до примерно 2 мл, добавляли THF (20 мл) и раствор промывали смесью рассола (10 мл) и насыщенного раствора бикарбоната натрия (2 мл). Органический раствор сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Твердое вещество растворяли в метаноле и очищали препаративной HPLC (Sunfire™, Градиент: 10-40% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие чистый продукт, объединяли и упаривали досуха. Растирание с диэтиловым эфиром дало указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. Выход 0,026 г.

m/z 658 (M+H)⁺ (APCI).

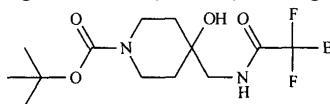
¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO) δ 11.67 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 10.09-9.78 (m, 1H), 8.91-8.68 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.93 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6.77 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6.51-6.46 (m, 1H), 4.93-4.85 (m, 1H), 4.67-4.51 (m, 2H), 3.85-2.88 (m, 17H), 2.14-2.05 (m, 2H), 1.82-1.58 (m, 2H), 1.34 (d, J = 6,8 Гц, 6H).

Пример 37.

Дитрифторацетат (R)-5-(2-(3-((2,2-дифтор-4-(5-метилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-она



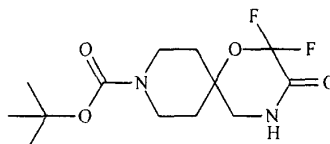
а) трет-Бутил-4-((2-бром-2,2-дифторацетамидо)метил)-4-гидроксиперидин-1-карбоксилат



Раствор трет-бутил-4-(аминометил)-4-гидроксиперидин-1-карбоксилата (1,702 г) в DMF (20 мл) при 20°C обрабатывали этил-2-бром-2,2-дифторацетатом (1,5 г) и смесь перемешивали в течение 90 мин при 20°C в атмосфере азота. Смесь распределяли между этилацетатом и рассолом, органический слой дважды промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и при пониженном давлении выпаривали растворитель с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 2,5 г.

m/z 385/387 (M-H)⁻ (APCI).

б) трет-Бутил-2,2-дифтор-3-оксо-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат

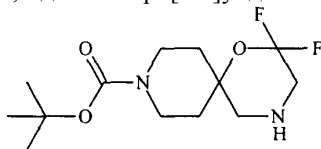


Раствор трет-бутил-4-((2-бром-2,2-дифторацетамидо)метил)-4-гидроксиперидин-1-карбоксилата (пример 37, стадия а) (3,2 г) в THF (40 мл) по каплям в течение 15 мин добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутоксид калия (III в трет-бутаноле, 16,53 мл) и THF (60 мл) при 70°C в атмосфере азота. В конце добавления смесь нагревали в течение дополнительных 10 мин и затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь распределяли между этилацетатом и рассолом, органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и при пониженном давлении выпаривали растворитель. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, используя 30% изогексана в этилацетате. Чистые фракции упаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,55 г.

m/z 305 (M-H)⁻ (APCI).

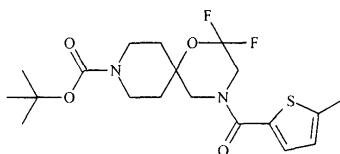
¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO) δ 8.98 (s, 1H), 3.74 (d, J = 13,3 Гц, 2H), 3.43 (d, J = 2,8 Гц, 2H), 3.05 (s, 2H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.70-1.61 (m, 2H), 1.40 (s, 9H).

с) трет-Бутил-2,2-дифтор-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат



Комплекс боран-метилсульфид (2М в THF, 2,69 мл) по каплям добавляли к раствору трет-бутил-2,2-дифтор-3-оксо-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (пример 37, стадия b) (0,55 г) в THF (15 мл). Реакционную смесь нагревали при 55°C в атмосфере азота в течение 25 мин и затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь гасили осторожным добавлением по каплям метанола (5 мл). Затем добавляли N1,N2-диметиэтан-1,2-диамин (0,633 г) и смесь нагревали при 70°C в течение 40 мин. Растворители удаляли при пониженном давлении и остаток очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, используя 4% метанола в дихлорметане с 1% триэтиламина в качестве растворителя. Чистые фракции упаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,32 г. Использовали непосредственно.

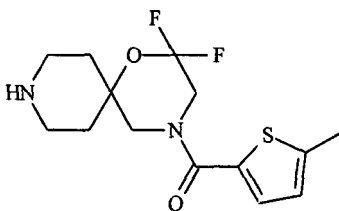
д) трет-Бутил-2,2-дифтор-4-(5-метилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат



НАТУ (0,541 г) одной порцией добавляли к перемешиваемому раствору при 0°C трет-бутил-2,2-дифтор-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (пример 37, стадия с) (0,32 г) и 5-метилтиофен-2-карбоновой кислоты (0,171 г) и триэтиламина (0,458 мл) в DMF (20 мл). Затем смесь перемешивали при 20°C в течение 7 ч. Смесь распределяли между этилацетатом и рассолом, органический слой дважды промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и при пониженном давлении выпаривали растворитель. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, элюируя градиентом от 0,5 до 5% метанола в дихлорметане. Чистые фракции упаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,4 г.

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 7.29 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6.84 (dd, J = 3,6, 1,0 Гц, 1H), 4.08 (t, J = 8,8 Гц, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.65-3.58 (m, 2H), 3.21-3.11 (m, 2H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.66-1.56 (m, 2H), 1.39 (s, 9H) + 3H (метальные) не наблюдались (под растворителем).

е) Трифторацетат (2,2-дифтор-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(5-метилтиофен-2-ил)метанона

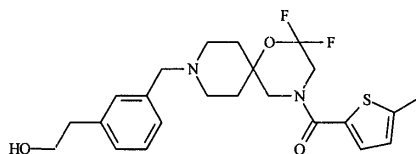


Трифторуксусную кислоту (5 мл) добавляли к раствору трет-бутил-2,2-дифтор-4-(5-метилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (пример 37, стадия d) (0,4 г) в дихлорметане (20 мл) при 20°C. Раствор оставляли стоять при 20°C в течение 25 мин. Добавляли толуол (40 мл) и при пониженном давлении удаляли растворители. Остаток дважды до конца упаривали с ацетонитрилом. Полученную смолу растирали с эфиром с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,39 г.

m/z 317(M+H)⁺ (APCI).

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 8.53 (s, 2H), 7.31 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 6.88-6.85 (m, 1H), 4.14 (t, J = 8,8 Гц, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.27-3.21 (m, 2H), 3.13-3.04 (m, 2H), 2.05-1.98 (m, 2H), 1.91-1.81 (m, 2H). Метильные проtons не наблюдались (под растворителем).

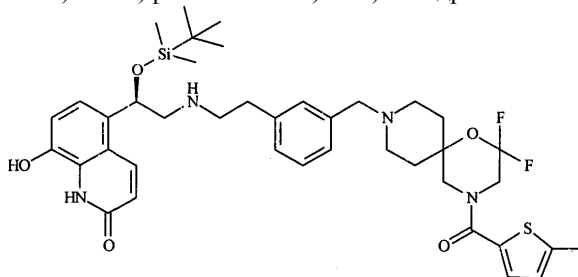
ф) (2,2-Дифтор-9-(3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(5-метилтиофен-2-ил)метанон



2-(3-(Бромметил)фенил)этанол (пример 6, стадия а) (0,095 г) добавляли к раствору трифторацетата (2,2-дифтор-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(5-метилтиофен-2-ил)метанона (пример 37, стадия е) (0,19 г) и триэтиламина (0,185 мл) в ацетонитриле (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток распределяли между этилацетатом и рассолом, органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и при пониженном давлении выпаривали растворитель. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, используя 2,5% метанола в дихлорметане с 1% триэтиламина в качестве растворителя. Чистые фракции упаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,188 г.

m/z 451 ($M+H$)⁺ (APCI).

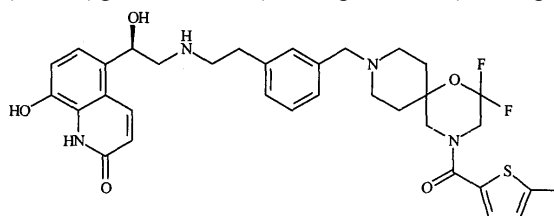
g) (R)-5-(1-(трет-Бутилдиметилсилилокси)-2-(3-((2,2-дифтор-4-(5-метилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-он



Раствор (2,2-дифтор-9-(3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(5-метилтиофен-2-ил)метанона (пример 37, стадия f) (0,188 г) в дихлорметане (10 мл) обрабатывали трифторуксусной кислотой (0,032 мл), а затем периодином Десса-Мартина (0,248 г) и полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным раствором тиосульфата натрия (10 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и этилацетатом (10 мл) и интенсивно перемешивали в течение 5 мин. Смесь дважды экстрагировали этилацетатом, объединенные органические вещества промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, обрабатывали уксусной кислотой (0,024 мл) и при пониженном давлении выпаривали растворитель. Остаток растворяли в метаноле (2 мл) и добавляли к раствору (R)-5-(2-амино-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-она (WO 2004106333) (0,14 г) и уксусной кислоты (0,024 мл) в метаноле (10 мл). Смесь охлаждали в ледяной бане и обрабатывали триацетоксиборгидридом натрия (0,133 г) и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Метанол удаляли при пониженном давлении, и остаток распределяли между насыщенным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом, органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и при пониженном давлении удаляли растворитель. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, используя 1% водного аммиака '880' и 8% метанола в дихлорметане. Чистые фракции упаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,114 г.

m/z 767 ($M+H$)⁺ (APCI).

h) Дитрифторацетат (R)-5-(2-(3-((2,2-дифтор-4-(5-метилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-она



Тригидрофторид триэтиламина (0,03 мл) в метаноле (1 мл) добавляли к раствору (R)-5-(1-(трет-бутилдиметилсилилокси)-2-(3-((2,2-дифтор-4-(5-метилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-она (пример 37, стадия g) (0,114 г) в THF (4 мл) и полученный раствор оставляли стоять при 20°C в течение 18 ч. Растворители удаляли при пониженном давлении, неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (Sunfire™, Градиент: 10-40% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие целевое соединение, упаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения. Выход 0,080 г.

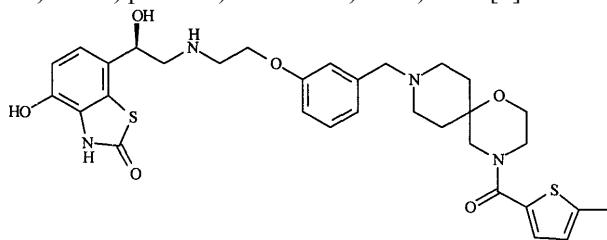
m/z 653 ($M+H$)⁺ (APCI).

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 8.16 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 7.46-7.26 (m, 5H), 7.14 (d, J = 8,2 Гц,

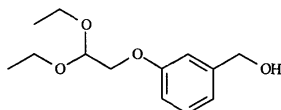
1H), 6.99 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6.86-6.83 (m, 1H), 6.57-6.52 (m, 1H), 5.37-5.31 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.13 (t, J = 8,8 Гц, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.30-2.99 (m, 10H), 2.10-1.88 (m, 4H). Шесть обмениваемых протонов не наблюдались. Металльные протоны не наблюдались (под растворителем).

Пример 38.

Дитрифторацетат (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(2-(3-((4-(5-метилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенокси)этиламино)-этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она



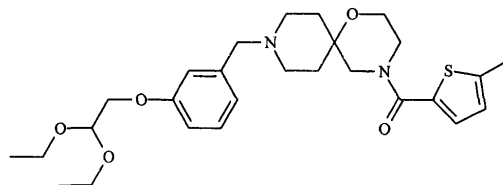
а) (3-(2,2-Диэтоксизетокси)фенил)метанол



Карбонат цезия (7,87 г) добавляли к раствору 3-(гидроксиметил)фенола (2,5 г) и 2-бром-1,1-диэтоксизетана (3,97 г) в DMF (40 мл) и полученную смесь нагревали при 90°C в течение 18 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между этилацетатом и рассолом, органический слой дважды промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и при пониженном давлении выпаривали растворитель. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, используя 30% этилацетата в изогексане в качестве растворителя. Чистые фракции упаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 1,9 г.

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO) δ 7.21 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 6.91-6.86 (m, 2H), 6.82-6.78 (m, 1H), 5.14 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 4.79 (t, J = 5,1 Гц, 1H), 4.46 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 3.93 (d, J = 5,1 Гц, 2H), 3.71-3.63 (m, 2H), 3.61-3.52 (m, 2H), 1.14 (t, J = 7,0 Гц, 6H).

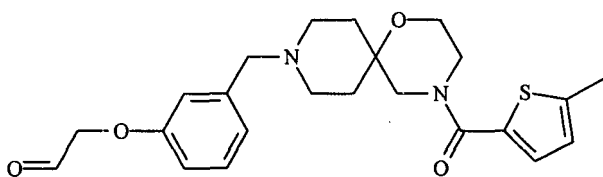
б) (9-(3-(2,2-Диэтоксизетокси)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(5-метилтиофен-2-ил)метанол



Метансульфонилхлорид (0,1 мл) по каплям добавляли к перемешиваемому раствору при 0°C (3-(2,2-диэтоксизетокси)фенил)метанола (пример 38, стадия а) (0,307 г) и триэтиламина (0,178 мл) в дихлорметане (30 мл). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Смесь промывали водой и органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и при пониженном давлении выпаривали растворитель. Остаток растворяли в ацетонитриле (30 мл) и обрабатывали триэтиламином (1 мл), а затем трифторацетатом (5-метилтиофен-2-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанола (пример 9, стадия б) (0,42 г). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток распределяли между этилацетатом и рассолом, органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и при пониженном давлении удаляли растворитель. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, используя 3% метанола в дихлорметане с 1% триэтиламина в качестве растворителя. Чистые фракции упаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,45 г.

m/z 503 (M+H)⁺ (APCI).

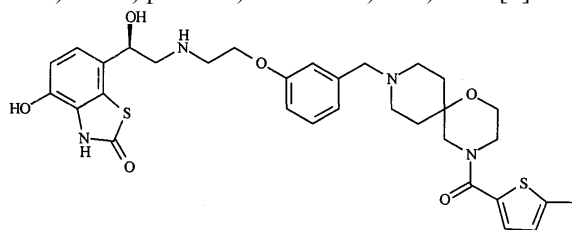
с) 2-(3-((4-(5-Метилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенокси)ацетальдегид



Раствор (9-(3-(2,2-диэтоксизетокси)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(5-метилтиофен-2-ил)метанола (пример 38, стадия б) (0,45 г) в смеси уксусной кислоты (25 мл) и воды (25 мл) нагревали при 65°C в атмосфере азота в течение 16 ч. Большую часть растворителей удаляли при пониженном давлении, а остаток распределяли между этилацетатом и избыточным насыщенным раствором бикарбоната

натрия. Органический слой сушили над сульфатом натрия и фильтровали, добавляли уксусную кислоту (0,051 мл) и при пониженном давлении удаляли растворитель с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,38 г. Использовали непосредственно.

d) Дитрифторацетат (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(2-((4-(5-метилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенокси)этиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она



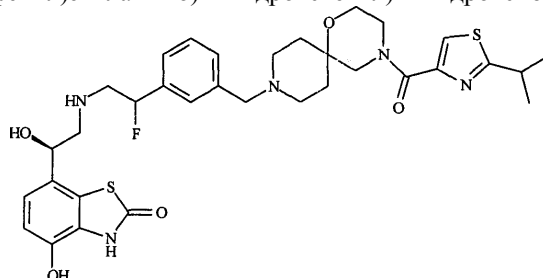
Цианоборгидрид натрия (0,084 г) добавляли к перемешиваемому раствору при 20°C гидрохлорида (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия d) (0,303 г) и 2-(3-((4-(5-метилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенокси)ацетальдегида (пример 38, стадия c) (0,38 г) и уксусной кислоты (0,051 мл) в метаноле (12 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 5 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении до объема 3 мл и затем распределяли между этилацетатом (20 мл) и водой (20 мл). Водный слой обрабатывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (3 мл). Затем водную смесь обрабатывали твердым хлоридом натрия с получением насыщенного раствора, который экстрагировали THF (20 мл). THF-слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и при пониженном давлении выпаривали растворитель. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (Sunfire™, Градиент: 10-40% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие целевое соединение, упаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения. Выход 0,1 г.

m/z 639 (M+H)⁺ (APCI).

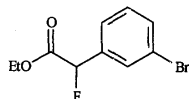
¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 11.28 (s, 1H), 7.43-7.36 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.14 (s, 2H), 7.07 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6.95 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6.82-6.76 (m, 2H), 5.00-4.91 (m, 1H), 4.36-4.28 (m, 4H), 3.73-3.69 (m, 2H), 3.68-3.63 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.25-3.04 (m, 6H), 2.46 (s, 3H), 2.09-1.98 (m, 2H), 1.87-1.72 (m, 2H). Пять обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 39.

Дитрифторацетат 7-((1H)-2-(2-фтор-2-(3-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенил)этиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она



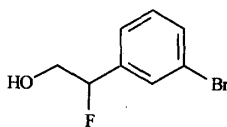
a) Этил-2-(3-бромфенил)-2-фторацетат



Раствор этил-2-(3-бромфенил)ацетата (1,00 г) и трет-бутилдиметилхлорсилана (0,749 г) в THF (4 мл) охлаждали до -78°C в атмосфере азота и обрабатывали бис(триметилсилил)амидом лития (1M в THF, 4,6 мл), добавляемым по каплям в течение 10 мин. Раствор перемешивали при -78°C в течение 5 мин, затем удаляли из охлаждающей бани и оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 30 мин. Раствор концентрировали в вакууме и остаток суспендировали в изогексане и фильтровали для удаления выпавшего в осадок хлорида лития. Фильтрат концентрировали в вакууме, получая масло (1,49 г), которое растворяли в ацетонитриле (2 мл) и по каплям добавляли к перемешиваемой суспензии фторирующего реагента Selectfluor™ (1,93 г) в ацетонитриле (17 мл) при комнатной температуре, завершая добавление ацетонитрилом (3 × 1 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1,5 ч, затем концентрировали на диоксиде кремния и очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, элюируя 10% диэтилового эфира в изогексане, с получением загрязненного исходным материалом соединения, указанного в подзаголовке, в виде бесцветного масла. Выход 0,884 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.63 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7.28 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 5.73 (d, J = 47,7 Гц, 1H), 4.33-4.19 (m, 2H), 1.28 (t, J = 7,1 Гц, 3H).

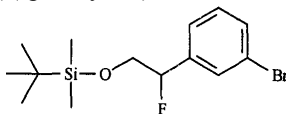
b) 2-(3-Бромфенил)-2-фторэтанол



Алюмогидрид лития (1М в THF, 13,0 мл) порциями в течение 7 мин добавляли к раствору этил-2-(3-бромфенил)-2-фторацетата (пример 39, стадия а) (2,94 г) в THF (35 мл), предварительно охлажденному в смеси лед-вода. Полученную смесь перемешивали в смеси лед-вода в течение 30 мин, затем гасили осторожным добавлением метанола (5 мл), добавляемого порциями в течение 30 мин. Смесь вливали в 2-молярную водную HCl и три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом магния и очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, элюируя 25% диэтилового эфира в изогексане, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде бесцветного масла. Выход 1,39 г.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.53-7.46 (m, 2H), 7.30-7.24 (m, 2H), 5.53 (ddd, $J = 48,2, 7,2, 3,3$ Гц, 1H), 3.97-3.77 (m, 2H), 1.95 (dd, $J = 8,2, 5,1$ Гц, 1H).

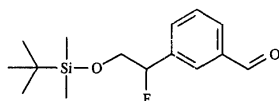
с) (2-(3-Бромфенил)-2-фторэтокси)(трет-бутил)диметилсилан



Раствор 2-(3-бромфенил)-2-фторэтанола (пример 39, стадия b) (1,38 г) и имидазола (1,29 г) в DMF (14 мл) охлаждали в смеси лед-вода, обрабатывали трет-бутилдиметилхлорсиланом (1,049 г), затем удаляли из охлаждающей бани и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор вливали в воду и дважды экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические экстракты промывали дважды водой, один раз рассолом, затем сушили над безводным сульфатом магния и очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, элюируя 10% дихлорметана в изогексане, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде бесцветного масла. Выход 1,94 г.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.51 - 7.49 (m, 1H), 7.46 (dt, $J = 7,0, 2,0$ Гц, 1H), 7.28-7.21 (m, 2H), 5.43 (ddd, $J = 47,5, 6,5, 3,8$ Гц, 1H), 3.95-3.76 (m, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.03 (d, $J = 4,6$ Гц, 6H).

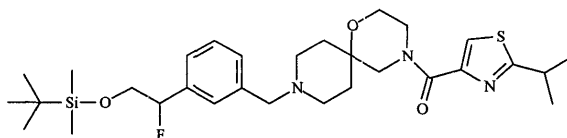
(d) 3-(2-(трет-Бутилдиметилсилилокси)-1-фторэтил)бензальдегид



Раствор (2-(3-бромфенил)-2-фторэтокси)(трет-бутил)диметилсилана (пример 39, стадия с) (1,8 г) в THF (36 мл) охлаждали до -78°C в атмосфере азота и обрабатывали бутиллитием (1,8М в гексанах, 3,3 мл), добавляемым по каплям в течение 5 мин. Раствор перемешивали при -78°C в течение 30 мин, обрабатывали N,N-диметилформамидом (0,63 мл), перемешивали при -78°C в течение дополнительных 30 мин, затем удаляли из охлаждающей бани и оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 140 мин. Раствор гасили добавлением 10%-ного водного хлорида аммония и полученную смесь дважды экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические фазы промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом магния и очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, элюируя 50% дихлорметана в изогексане, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде бесцветного масла. Выход 1,26 г.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10.04 (s, 1H), 7.88-7.84 (m, 2H), 7.63 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7.56 (t, $J = 7,4$ Гц, 1H), 5.55 (ddd, $J = 47,3, 6,2, 4,0$ Гц, 1H), 4.00-3.83 (m, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.02 (d, $J = 3,9$ Гц, 6H).

е) (9-(3-(2-(трет-Бутилдиметилсилилокси)-1-фторэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанон

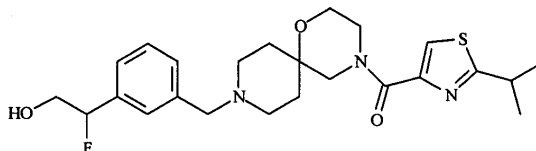


Раствор 3-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)-1-фторэтил)бензальдегида (пример 39, стадия d) (0,329 г) в MeOH (4 мл) обрабатывали уксусной кислотой (0,055 мл), а затем трифторацетатом (2-изопропилтиазол-4-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона (пример 22, стадия b) (0,408 г) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Раствор охлаждали в бане лед-вода, обрабатывали триацетоксиборгидридом натрия (0,309 г), перемешивали в бане лед-вода в течение 135 мин, затем удаляли из охлаждающей бани и перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 65 мин. Раствор снова до конца охлаждали в смеси лед-вода, обрабатывали дополнительным количеством триацетоксиборгидрида натрия (0,310 г) и перемешивали в смеси лед-вода в течение 75 мин. Снова добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,312 г) и смесь перемешивали в течение 70 мин. Опять добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,619 г)

и смесь перемешивали в течение ночи, позволяя охлаждающей бане медленно прекратить свое действие. На следующие сутки добавляли дополнительное количество триацетоксиборгидрида натрия (0,307 г) и смесь перемешивали в течение 70 мин. Добавляли дополнительное количество уксусной кислоты (0,055 мл) и смесь перемешивали в течение 80 мин. Смесь нагревали до 40°C и перемешивали при этой температуре в течение 25 мин, затем ее концентрировали на флэш-диоксиде кремния в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, элюируя 5% метанола в дихлорметане, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде липкого белого твердого вещества. Выход 0,344 г.

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 7.93 (s, 1H), 7.57-7.11 (m, 4H), 5.64-5.43 (m, 1H), 4.00-3.81 (m, 2H), 3.77-3.55 (m, 6H), 3.31 (септет, J = 6,8 Гц, 1H), 3.13-2.88 (m, 2H), 2.57-2.35 (m, 4H), 2.16-1.94 (m, 2H), 1.74-1.54 (m, 2H), 1.36 (d, J = 6,7 Гц, 6H), 0.84 (s, 9H), 0.01 (s, 6H).

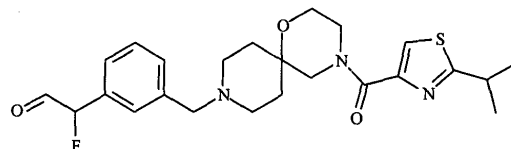
f) (9-(3-(1-Фтор-2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанол



Раствор (9-(3-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)-1-фторэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанона (пример 39, стадия e) (0,33 г) в THF (5 мл) обрабатывали фторидом тетрабутиламмония (1M в THF, 0,69 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 50 мин. Добавляли дополнительное количество фторида тетрабутиламмония (1M в THF, 0,69 мл) и смесь перемешивали в течение дополнительных 80 мин. Затем раствор концентрировали на флэш-диоксиде кремния и остаток очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, элюируя 7,5% метанола в дихлорметане, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде белой пены. Выход 0,221 г.

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 7.91 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7.36-7.19 (m, 4H), 5.45 (ddd, J = 48,5, 6,6, 3,7 Гц, 1H), 4.86-4.76 (m, 1H), 3.80-3.58 (m, 9H), 3.58 - 3.44 (m, 1H), 3.31 (септет, J = 6,8 Гц, 1H), 2.46-2.28 (m, 4H), 1.79-1.67 (m, 2H), 1.66-1.50 (m, 2H), 1.36 (d, J = 6,9 Гц, 6H).

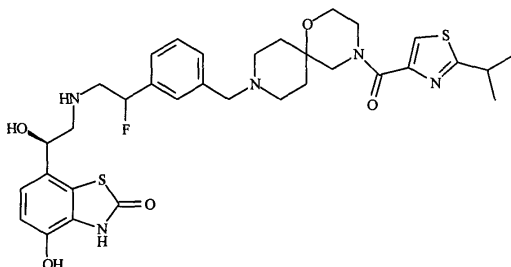
g) 2-Фтор-2-(3-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенил)ацетальдегид



Раствор (9-(3-(1-фтор-2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанона (пример 39, стадия f) (0,213 г) в DCM (5 мл) охлаждали в смеси лед-вода и обрабатывали трифторуксусной кислотой (0,053 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Добавляли периодинан Десса-Мартина (0,296 г) и смесь удаляли из охлаждающей бани и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Добавляли дополнительное количество периодинана Десса-Мартина (0,295 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 30 мин. Затем реакцию гасили добавлением насыщенного раствора тиосульфата натрия (5 мл), насыщенного раствора бикарбоната натрия (5 мл) и этилацетата (5 мл) и полученную двухфазную смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем смесь дважды экстрагировали этилацетатом и объединенные органические экстракты промывали рассолом. Добавляли уксусную кислоту (0,1 мл), затем подкисленные экстракты сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме с получением неочищенного указанного в подзаголовке продукта в виде не совсем белой пены. Выход 0,240 г.

m/z 460 (M+H)⁺ (APCI).

h) Дитрифторацетат 7-((1R)-2-(2-фтор-2-(3-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенил)этиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она



Раствор гидрохлорида (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она (WO

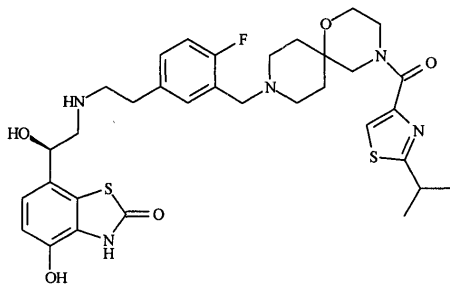
2007027134, пример 1, стадия d) (0,182 г) в метаноле (3 мл) обрабатывали уксусной кислотой (0,039 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Затем добавляли раствор 2-фтор-2-(3-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенил)ацетальдегида (пример 39, стадия g) (0,239 г) в метаноле (4 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, а потом охлаждали в смеси лед-вода и обрабатывали триацетоксиборгидридом натрия (0,146 г). Смесь перемешивали во льду в течение 25 мин, затем добавляли дополнительное количество триацетоксиборгидрида натрия (0,444 г). Затем смесь перемешивали в течение выходных дней, позволяя ей медленно нагреться до комнатной температуры. В последующий понедельник смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в смеси метанола (3 мл) и воды (1,5 мл) и очищали препаративной HPLC (Sunfire™, Градиент: 15-50% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие продукт, концентрировали в вакууме и три раза совместно упаривали с ацетонитрилом с получением бесцветного остатка. Остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением твердого вещества, которое удаляли фильтрованием, промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме при комнатной температуре с получением указанного в заголовке продукта в виде белого твердого вещества (0,03 г.)

m/z 670 (M+H)⁺ (APCI).

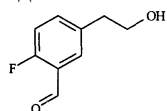
¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 7.94 (s, 1H), 7.60-7.45 (m, 4H), 6.93 (dd, J = 8,2, 2,3 Гц, 1H), 6.77 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 5.97 (dt, J = 49,2, 9,7 Гц, 1H), 4.99-4.89 (m, 1H), 4.36-4.17 (m, 2H), 3.75-3.62 (m, 6H), 3.60-2.90 (m, 9H), 2.08-1.92 (m, 2H), 1.81-1.64 (m, 2H), 1.35 (d, J = 6,9 Гц, 6H). Шесть обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 40.

Дитрифторацетат (R)-7-(2-(4-фтор-3-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенил)амино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она



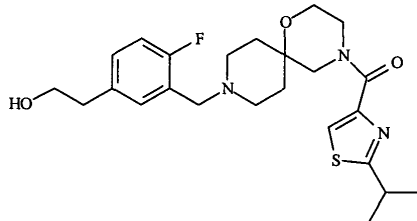
а) 2-Фтор-5-(2-гидроксиэтил)бензальдегид



2,2,6,6-Тетраметилпиперидин (3,0 г) по каплям добавляли к перемешиваемому раствору н-бутиллития (1,6М в гексанах, 13 мл) в сухом тетрагидрофуране (12 мл) при -78°C. Через 10 мин по каплям добавляли 2-(4-фторфенил)этанол (1,00 г). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 5 ч и затем по каплям в течение 5 мин добавляли сухой DMF (3,18 мл). Охлаждающую баню удаляли и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Добавляли этилацетат и водную HCl (2М) и раствор разделяли. Этилацетатный слой промывали водой, рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Очистку осуществляли хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 1:1 этилацетат:изогексан, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде масла. Выход 0,43 г.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 10.35 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 6,4 & 2,0 Гц, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.12 (dd, J = 10,0 & 8,4 Гц, 1H), 3.88 (t, J = 6,5 Гц, 2H), 2.90 (t, J = 6,5 Гц, 2H). Один обмениваемый протон не наблюдался.

б) (9-(2-Фтор-5-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанон

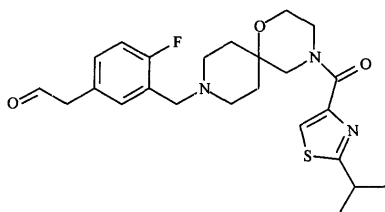


Триацетоксиборгидрид натрия (0,339 г) добавляли к перемешиваемому раствору 2-фтор-5-(2-гидроксиэтил)бензальдегида (пример 40, стадия а) (0,135 г), трифторацетата (2-изопропилтиазол-4-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона (пример 22, стадия b) (0,339 г) и уксусной кислоты (0,046 мл) в NMP (7 мл). Через 16 ч добавляли дополнительное количество 2-фтор-5-(2-гидроксиэтил)бензальдегида (пример 40, стадия а) (0,135 г), а затем триацетоксиборгидрид натрия (0,339

г). Через 2 ч реакционную смесь разбавляли этилацетатом (60 мл) и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (30 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенный этилацетатный раствор упаривали в вакууме. Очистку осуществляли хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 10:1 этилацетат:триэтиламин, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде смолы, которая содержала NMP. NMP удаляли путем нанесения смолы на картридж SCX, 10 г, с элюированием сначала метанолом, а затем 20% водного аммиака '880' в метаноле, собирая указанное в подзаголовке соединение. Раствор упаривали досуха, и полученную смолу наносили на колонку с силикагелем, элюируя смесью 10:1 этилацетат:триэтиламин, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде смолы. Выход 0,31 г.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$, 90°C) δ 7.90 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7.13-7.07 (m, 1H), 6.97 (t, $J = 9,3$ Гц, 1H), 4.28-4.24 (m, 1H), 3.71-3.55 (m, 6H), 3.46 (s, 2H), 3.35-3.26 (m, 1H), 3.00 (s, 2H), 2.70 (t, $J = 6,7$ Гц, 2H), 2.45 - 2.26 (m, 4H), 1.74-1.65 (m, 2H), 1.59-1.49 (m, 2H), 1.36 (d, $J = 7,0$ Гц, 6H).

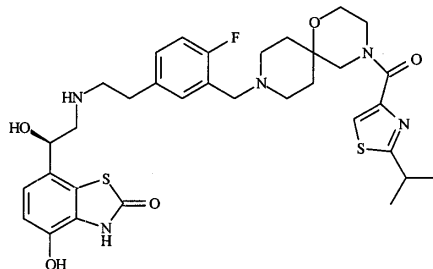
с) 2-(4-Фтор-3-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенил)ацетальдегид



Периодинан Десса-Мартина (0,284 г) добавляли к перемешиваемому раствору (9-(2-фтор-5-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро [5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанона (пример 40, стадия b) (0,21 г) и трифторуксусной кислоты (0,046 мл) в DCM (5 мл). Через 1 ч добавляли этилацетат (30 мл), а затем смесь насыщенного раствора тиосульфата натрия (5 мл) и насыщенного раствора бикарбоната натрия (5 мл). Реакционную смесь хорошо встряхивали и разделяли. Этилацетатный раствор промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, водой и рассолом. Добавляли уксусную кислоту (0,07 мл), раствор сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме (температура бани примерно 30°C) с получением указанного в подзаголовке соединения в виде смолы. Выход 0,2 г. Использовали непосредственно.

m/z 460 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (APCI).

д) Дитрифторацетат (R)-7-(2-(4-фтор-3-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фениламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она



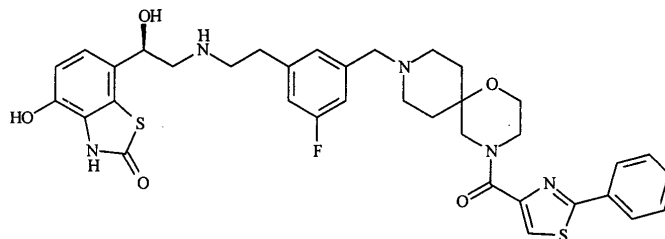
Уксусную кислоту (0,037 мл) добавляли к перемешиваемому раствору гидрохлорида (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия d) (0,17 г) и 2-(4-фтор-3-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенил)ацетальдегида (пример 40, стадия с) (0,20 г) в метаноле (8 мл). Через 1 мин добавляли цианоборгидрид натрия (0,10 г). Через 3 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме до примерно 2 мл, добавляли THF (20 мл) и раствор промывали смесью рассола (10 мл) и насыщенного раствора бикарбоната натрия (2 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом. THF и этилацетатный растворы объединяли и упаривали в вакууме. Смолу растворяли в метаноле и очищали препаративной HPLC (SunfireTM, Градиент: 10-35% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие чистый продукт, объединяли и упаривали досуха. Растирание с диэтиловым эфиром дало указанное в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,126 г.

m/z 670 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (APCI).

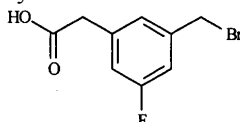
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$, 90°C) δ 11.33-11.22 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.46-7.36 (m, 2H), 7.25 (t, $J = 9,0$ Гц, 1H), 6.93 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6.77 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4.93-4.88 (m, 1H), 4.30-4.20 (m, 2H), 3.70 (s, 4H), 3.66 (s, 2H), 3.35-2.93 (m, 11H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.83-1.67 (m, 2H), 1.35 (d, $J = 7,0$ Гц, 6H). Пять обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 41.

Дитрифторацетат (R)-7-(2-(3-фтор-5-((4-(2-фенилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo [d]тиазол-2(3H)-она



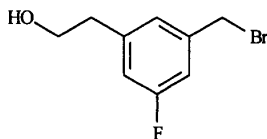
а) 2-(3-(Бромметил)-5-фторфенил)уксусная кислота



Пероксид бензоила (0,5 г) добавляли к перемешиваемой смеси 2-(3-фтор-5-метилфенил)уксусной кислоты (5,19 г) и NBS (6,04 г) в дихлорметане (100 мл). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем дважды промывали водой, органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и при пониженном давлении выпаривали растворитель. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, используя 1% уксусной кислоты и 17% этилацетата в изогексане в качестве растворителя. Чистые фракции упаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 4,3 г.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 7.22-7.17 (m, 2H), 7.09-7.05 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.61 (s, 2H). Один обмениваемый протон не наблюдался.

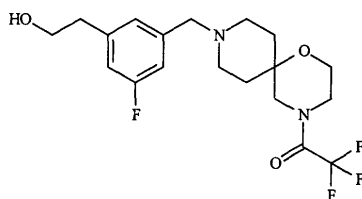
б) 2-(3-(Бромметил)-5-фторфенил)этанол



Комплекс боран-метилсульфид (2М в THF, 17,4 мл) по каплям в течение 10 мин добавляли к раствору 2-(3-(бромметил)-5-фторфенил)уксусной кислоты (пример 41, стадия а) (4,3 г) в THF (60 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, а затем при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением по каплям метанола и при пониженном давлении удаляли растворители. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, используя 30% этилацетата в изогексане в качестве растворителя. Чистые фракции упаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 3,7 г.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 7.15 (s, 1H), 7.14-7.09 (m, 1H), 7.05-6.99 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.61 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H), 2.72 (t, $J = 6,7$ Гц, 2H). Один обмениваемый протон не наблюдался.

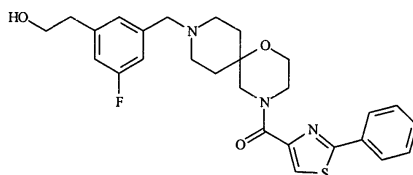
с) 2,2,2-Трифтор-1-(9-(3-фтор-5-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)этанон



Раствор 2-(3-(бромметил)-5-фторфенил)этанола (пример 41, стадия б) (3,6 г) и трифторацетата 2,2,2-трифтор-1-(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)этанола (пример 12, стадия d) (5,66 г) в ацетонитриле (80 мл) обрабатывали триэтиламино (5,38 мл) и смесь перемешивали при 20°C в течение 20 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток распределяли между этилацетатом и рассолом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и при пониженном давлении удаляли растворитель. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, используя 2,5% метанола в дихлорметане с 1% триэтиламина в качестве растворителя. Чистые фракции упаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 4,9 г.

m/z 405($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (APCI).

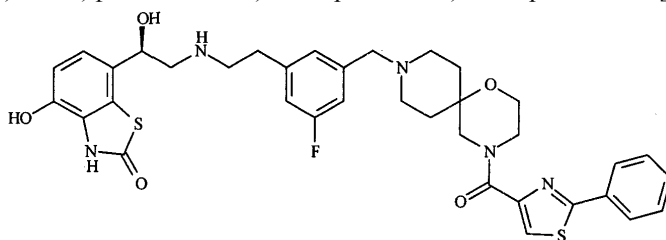
d) (9-(3-Фтор-5-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-фенилтиазол-4-ил)метанон



Раствор 2,2,2-трифтор-1-(9-(3-фтор-5-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)этанона (пример 41, стадия с) (0,21 г) в метаноле (3 мл) добавляли к аммиаку (35%-ный водный раствор, 15 мл) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Смесь упаривали досуха при пониженном давлении и остаток три раза подвергали азеотропной перегонке с ацетонитрилом. Остаток растворяли в DMF (7 мл) и обрабатывали 2-фенилтиазол-4-карбоновой кислотой (0,117 г), затем триэтиламин (0,29 мл), а потом НАТУ (0,257 г) и полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Смесь распределяли между этилацетатом и рассолом, органический слой дважды промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и при пониженном давлении выпаривали растворитель с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,27 г.

m/z 496 (M+H)⁺ (APCI).

е) Дитрифторацетат (R)-7-(2-(3-фтор-5-((4-(2-фенилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она



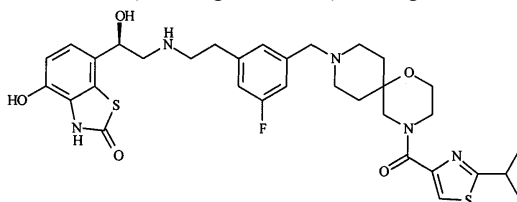
Раствор (9-(3-фтор-5-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-фенилтиазол-4-ил)метанона (пример 41, стадия d) (0,25 г) в дихлорметане (20 мл) обрабатывали трифторуксусной кислотой (0,039 мл), а затем периодином Десса-Мартина (0,278 г) и полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 40 мин. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным раствором тиосульфата натрия (20 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и этилацетатом (30 мл) и интенсивно перемешивали в течение 5 мин. Смесь дважды экстрагировали этилацетатом, объединенные органические вещества промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом натрия и фильтровали. К этому раствору добавляли уксусную кислоту (0,029 мл) и затем при пониженном давлении удаляли растворитель. Остаток растворяли в метаноле (3 мл) и добавляли к раствору гидрохлорида (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия d) (0,199 г) и уксусной кислоты (0,029 мл) в метаноле (15 мл). Смесь охлаждали в ледяной бане и обрабатывали цианоборгидридом натрия (0,063 г). Охлаждающую баню удаляли и смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении до объема 3 мл и добавляли THF (20 мл). Смесь промывали смесью рассола (10 мл) и насыщенного раствора бикарбоната натрия (1 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и при пониженном давлении удаляли растворитель. Остаток дважды подвергали азеотропной перегонке с ацетонитрилом. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (Sunfire™, Градиент: 10-40% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие целевое соединение, упаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения. Выход 0,19 г.

m/z 704 (M+H)⁺ (APCI).

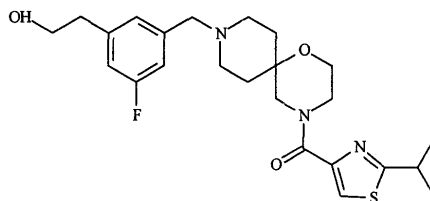
¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 11.28 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.96-7.91 (m, 2H), 7.54-7.49 (m, 3H), 7.28-7.18 (m, 3H), 6.93 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6.77 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 4.94-4.87 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.83-3.66 (m, 6H), 3.26 (t, J = 7,9 Гц, 2H), 3.21-2.99 (m, 8H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.84-1.69 (m, 2H). Пять обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 42.

Дитрифторацетат (R)-7-(2-(3-фтор-5-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она



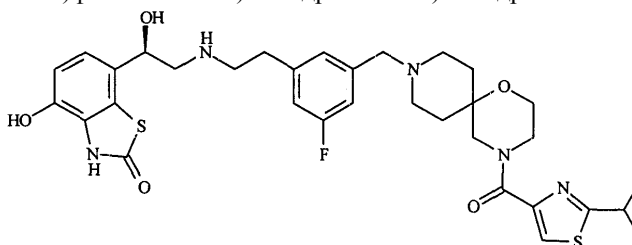
а) (9-(3-Фтор-5-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанон



Раствор 2,2,2-трифтор-1-(9-(3-фтор-5-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)этанона (пример 41, стадия d) (0,21 г) в метаноле (3 мл) добавляли к аммиаку (35%-ный водный раствор, 15 мл) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Смесь упаривали досуха при пониженном давлении и остаток три раза подвергали азеотропной перегонке с ацетонитрилом. Остаток растворяли в DMF (7 мл) и обрабатывали 2-изопропилтиазол-4-карбоновой кислотой (0,098 г), затем триэтиламино (0,290 мл), а потом HATU (0,257 г) и полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Смесь распределяли между этилацетатом и рассолом, органический слой дважды промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и при пониженном давлении выпаривали растворитель с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,25 г.

m/z 462 ($M+H$)⁺ (APCI).

б) Дитрифторацетат (R)-7-(2-(3-фтор-5-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она



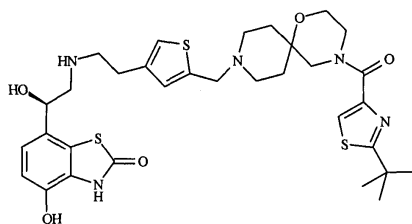
Раствор (9-(3-фтор-5-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанона (пример 42, стадия а) (0,23 г) в DCM (20 мл) обрабатывали трифторуксусной кислотой (0,038 мл), а затем периодином Десса-Мартина (0,275 г) и полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 40 мин. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным раствором тиосульфата натрия (20 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и этилацетатом (30 мл) и интенсивно перемешивали в течение 5 мин. Смесь дважды экстрагировали этилацетатом, объединенные органические вещества промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом натрия и фильтровали. К этому раствору добавляли уксусную кислоту (0,029 мл) и затем при пониженном давлении удаляли растворитель. Остаток растворяли в метаноле (3 мл) и добавляли к раствору гидрохлорида (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия d) (0,196 г) и уксусной кислоты (0,029 мл) в метаноле (15 мл). Смесь охлаждали в ледяной бане и обрабатывали цианоборгидридом натрия (0,063 г). Охлаждающую баню удаляли и смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении до объема 3 мл и добавляли THF (20 мл). Смесь промывали смесью насыщенного рассола (10 мл) и насыщенного раствора бикарбоната натрия (1 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и при пониженном давлении удаляли растворитель. Остаток дважды подвергали азеотропной перегонке с ацетонитрилом. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (Sunfire™, Градиент: 10-40% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие целевое соединение, упаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения. Выход 0,15 г.

m/z 670 ($M+H$)⁺ (APCI).

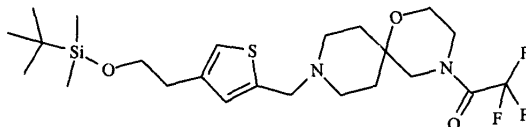
¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 11.27 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.28-7.16 (m, 3H), 6.93 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6.77 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4.94-4.88 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.70 (s, 4H), 3.66 (s, 2H), 3.32-3.23 (m, 3H), 3.17-2.99 (m, 8H), 2.07-1.96 (m, 2H), 1.81-1.69 (m, 2H), 1.35 (d, 6H). Пять обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 43.

Дитрифторацетат (R)-7-(2-(2-(5-((4-(2-трет-бутилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)тиофен-3-ил)этиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она



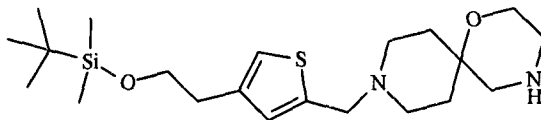
а) 1-(9-((4-(2-(трет-Бутилдиметилсилилокси)этил)тиофен-2-ил)метил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)-2,2,2-трифторэтанон



Трифторацетат 2,2,2-трифтор-1-(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)этанона (пример 12, стадия d) (1,084 г) добавляли к перемешиваемому раствору смеси 4:1 4-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)тиофен-2-карбальдегида и 3-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)тиофен-2-карбальдегида (пример 27, стадия b) (1,0 г) и AcOH (0,16 мл) в N-метил-2-пирролидиноне (15 мл). Через 5 мин добавляли триацетоксигидрид натрия (1,57 г). Через 16 ч добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Этилацетатный слой три раза промывали водой и упаривали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле с элюированием смесью 1:20:1 этилацетат:изогексан:триэтиламин привела к разделению двух изомерных продуктов и получению указанного в подзаголовке соединения в виде масла. Выход 1,04 г.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6.87 (s, 1H), 6.75 (d, $J = 3,7$ Гц, 1H), 3.79-3.72 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 3.59 - 3.55 (m, 1H), 3.52 (s, 1H), 3.37 (s, 1H), 2.76 (t, $J = 6,9$ Гц, 2H), 2.68-2.61 (m, 1H), 2.57-2.50 (m, 1H), 2.46-2.38 (m, 1H), 2.31 (t, $J = 11,5$ Гц, 1H), 1.89-1.75 (m, 2H), 1.68-1.52 (m, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

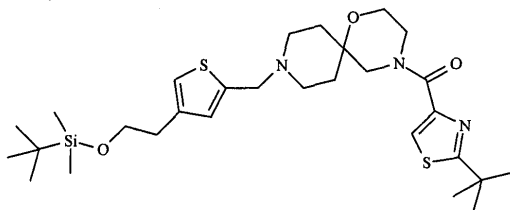
б) 9-((4-(2-(трет-Бутилдиметилсилилокси)этил)тиофен-2-ил)метил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан



Водный аммиак '880' (1,5 мл) добавляли к перемешиваемому раствору 1-(9-((4-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)тиофен-2-ил)метил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)-2,2,2-трифторэтанона (пример 43, стадия a) (1,0 г) в метаноле (5 мл). Через 16 ч реакционную смесь упаривали досуха. Добавляли ацетонитрил, раствор упаривали досуха в вакууме, и этот процесс повторяли три раза с получением указанного в подзаголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,78 г.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6.94 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.91-3.85 (m, 2H), 3.78 (t, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3.72-3.68 (m, 2H), 2.93-2.82 (m, 4H), 2.80-2.73 (m, 4H), 2.62-2.53 (m, 2H), 2.11-2.01 (m, 2H), 1.76-1.64 (m, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.00 (s, 6H) + 1 обмениваемый протон не наблюдался.

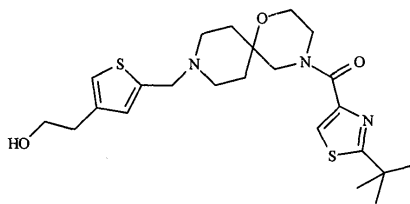
с) 9-((4-(2-(трет-Бутилдиметилсилилокси)этил)тиофен-2-ил)метил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-трет-бутилтиазол-4-ил)метанон



НАТУ (0,306 г) добавляли к перемешиваемому раствору 2-трет-бутилтиазол-4-карбоновой кислоты (0,16 г), 9-((4-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)тиофен-2-ил)метил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекана (пример 43, стадия b) (0,300 г) и триэтиламина (0,41 мл) в DMF (3 мл). Через 1 ч реакционную смесь распределяли между водой и этилацетатом. Этилацетатный слой промывали дважды водой и рассоллом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле с элюированием смесью 12:90:10 этилацетат:изогексан:триэтиламин дала указанное в подзаголовке соединение в виде смолы. Выход 0,3 г.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.82 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.01-3.92 (m, 1H), 3.92-3.84 (m, 1H), 3.82-3.71 (m, 7H), 3.69-3.58 (m, 3H), 2.79-2.71 (m, 2H), 2.60-2.28 (m, 4H), 1.93-1.79 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), -0.01 (s, 6H).

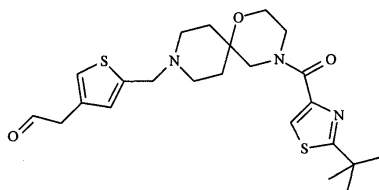
д) (2-трет-Бутилтиазол-4-ил)(9-((4-(2-(гидроксиэтил)тиофен-2-ил)метил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанон



ТВАФ (1,5 мл 1М раствора в THF) добавляли к перемешиваемому раствору 9-((4-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)тиофен-2-ил)метил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-трет-бутилтиазол-4-ил)метанона (пример 43, стадия с) (0,300 г) в THF (3 мл). Через 1 ч реакционную смесь упаривали до смолы. Очистка хроматографией на силикагеле с элюированием смесью 20:1 этилацетат:триэтиламин дала указанное в подзаголовке соединение в виде смолы. Выход 0,22 г.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 8.00 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.84-6.73 (m, 1H), 4.59 (t, $J = 5,3$ Гц, 1H), 3.77-3.48 (m, 10H), 2.64 (t, $J = 7,0$ Гц, 2H), 2.54-2.16 (m, 4H), 1.74-1.63 (m, 2H), 1.58-1.43 (m, 2H), 1.41 (s, 9H).

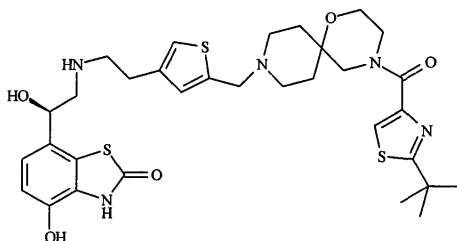
е) 2-(5-((4-(2-трет-Бутилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)тиофен-3-ил)ацетальдегид



Периодинан Десса-Мартина (0,316 г) добавляли к перемешиваемому раствору (2-трет-бутилтиазол-4-ил)(9-((4-(2-гидроксиэтил)тиофен-2-ил)метил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона (пример 43, стадия d) (0,23 г) и TFA (0,05 мл) в DCM (5 мл). Через 40 мин реакционную смесь обрабатывали водным насыщенным раствором тиосульфата натрия (5 мл), насыщенным раствором бикарбоната натрия (5 мл) и этилацетатом (30 мл). Смесь дважды экстрагировали этилацетатом, объединенные органические вещества промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, добавляли уксусную кислоту (0,08 мл), затем раствор сушили над сульфатом натрия, фильтровали, а потом упаривали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,23 г. Использовали непосредственно.

m/z 462 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (APCI).

ф) Дитрифторацетат (R)-7-(2-(2-(5-((4-(2-трет-бутилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)тиофен-3-ил)этиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она



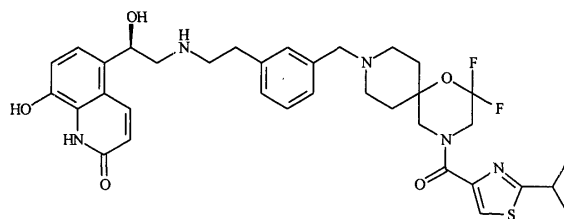
Уксусную кислоту (0,039 мл) добавляли к перемешиваемому раствору гидрохлорида (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия d) (0,180 г) и 2-(5-((4-(2-трет-бутилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)тиофен-3-ил)ацетальдегида (пример 43, стадия е) (0,230 г) в MeOH (8 мл). Через 1 мин добавляли цианоборгидрид натрия (0,125 г). Через 3 ч реакционную смесь фильтровали и очищали препаративной HPLC (SunfireTM, Градиент: 10-35% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие чистый продукт, объединяли и упаривали досуха. Растирание с диэтиловым эфиром дало указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. Выход 0,14 г.

m/z 672 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (APCI).

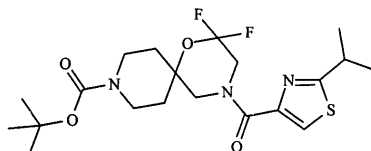
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 11.67 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.91-8.71 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.93 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6.77 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6.54-6.44 (m, 1H), 4.93-4.86 (m, 1H), 4.68-4.51 (m, 2H), 3.82-3.47 (m, 8H), 3.32-3.15 (m, 4H), 3.12-2.87 (m, 5H), 2.15-2.07 (m, 2H), 1.83-1.54 (m, 2H), 1.39 (s, 9H).

Пример 44.

Дитрифторацетат (R)-5-(2-(3-((2,2-дифтор-4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-она



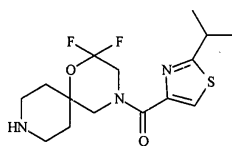
а) трет-Бутил-2,2-дифтор-4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат



НАТУ (1,184 г) добавляли к раствору трет-бутил-2,2-дифтор-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (пример 37, стадия с) (0,7 г) и 2-изопропилтиазол-4-карбоновой кислоты (0,41 г) и триэтиламина (1 мл) в DMF (12 мл) при 20°C и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Смесь распределяли между этилацетатом и рассолом, органический слой дважды промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и при пониженном давлении выпаривали растворитель. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, используя 30% этилацетата в изогексане в качестве растворителя. Чистые фракции упаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,78 г.

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 8.11 (s, 1H), 4.29-4.20 (m, 2H), 4.03-3.98 (m, 2H), 3.58-3.51 (m, 2H), 3.37-3.30 (m, 1H), 3.26-3.17 (m, 2H), 1.81-1.74 (m, 2H), 1.66-1.57 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.35 (d, 6H).

б) Трифторацетат (2,2-дифтор-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанона

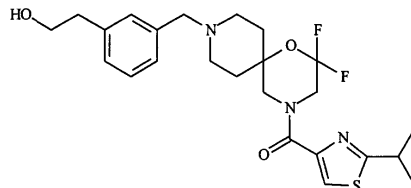


Раствор трет-бутил-2,2-дифтор-4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (пример 44, стадия а) (0,78 г) в DCM (20 мл) обрабатывали трифторуксусной кислотой (5 мл) и реакцию смесь оставляли стоять при 20°C в течение 30 мин. Добавляли толуол (40 мл) и при пониженном давлении выпаривали растворители. Остаток дважды подвергали азеотропной перегонке с ацетонитрилом с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,8 г.

m/z 346 (M+H)⁺ (APCI).

¹H ЯМР (300 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 8.57 (s, 2H), 8.16 (s, 1H), 4.39 - 4.22 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.39 - 3.28 (m, 1H), 3.27-3.19 (m, 2H), 3.16-3.04 (m, 2H), 2.07-1.97 (m, 2H), 1.93-1.80 (m, 2H), 1.37 (d, 6H).

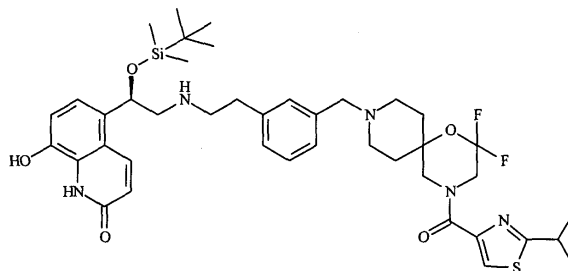
с) (2,2-Дифтор-9-(3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанон



2-(3-(Бромметил)фенил)этанол (пример 6, стадия а) (0,21 г) добавляли к смеси трифторацетата (2,2-дифтор-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанона (пример 44, стадия b) (0,40 г) и триэтиламина (0,37 мл) в ацетонитриле (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток распределяли между этилацетатом и рассолом, органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и при пониженном давлении выпаривали растворитель. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, используя 2,5% метанола в дихлорметане с 1% триэтиламина в качестве растворителя. Чистые фракции упаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,40 г.

m/z 480 (M+H)⁺ (APCI).

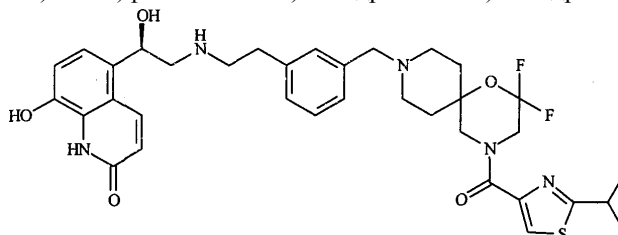
d) (R)-5-(1-(трет-Бутилдиметилсилилокси)-2-(3-((2,2-дифтор-4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-он



Раствор (2,2-дифтор-9-(3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанола (пример 44, стадия с) (0,38 г) в DCM (20 мл) обрабатывали трифторуксусной кислотой (0,061 мл), а затем периодинамом Десса-Мартина (0,437 г) и полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 40 мин. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным раствором тиосульфата натрия (20 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и этилацетатом (30 мл) и интенсивно перемешивали в течение 5 мин. Смесь дважды экстрагировали этилацетатом, объединенные органические вещества промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом натрия и фильтровали. К этому раствору добавляли уксусную кислоту (0,045 мл) и затем при пониженном давлении удаляли растворитель. Остаток растворяли в метаноле (3 мл) и добавляли к раствору (R)-5-(2-амино-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-она (WO 2004106333) (0,345 г) в метаноле (15 мл). Смесь охлаждали до 0°C и одной порцией добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,252 г). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток распределяли между этилацетатом и насыщенным раствором бикарбоната натрия, органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и при пониженном давлении удаляли растворитель. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, используя 10% метанола в дихлорметане с 1% водного аммиака '880' в качестве растворителя. Чистые фракции упаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,32 г.

m/z 796 (M+H)⁺ (APCI).

е) Дитрифторацетат (R)-5-(2-(3-((2,2-дифтор-4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-она

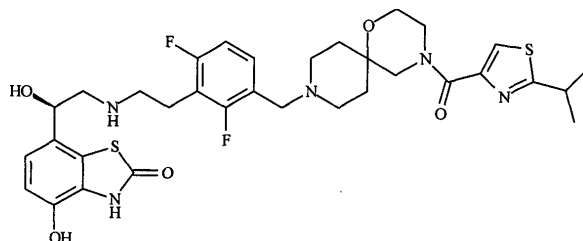


Тригидрофторид триэтиламина (0,082 мл) в метаноле (2 мл) добавляли к раствору (R)-5-(1-(трет-бутилдиметилсилилокси)-2-(3-((2,2-дифтор-4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-она (пример 44, стадия d) (0,32 г) в THF (8 мл) и реакционную смесь оставляли стоять при 20°C в течение 18 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (Sunfire™, Градиент: 10-40% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие целевое соединение, упаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения. Выход 0,21 г.

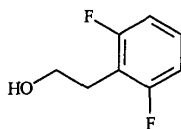
m/z 682 (M+H)⁺ (APCI).

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 8.18-8.11 (m, 2H), 7.44-7.31 (m, 4H), 7.14 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6.99 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6.55 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 5.37-5.31 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.40-2.98 (m, 11H), 2.08-1.99 (m, 2H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.36 (d, 6H). Шесть обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 45. Дитрифторацетат (R)-7-(2-(2,6-дифтор-3-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она



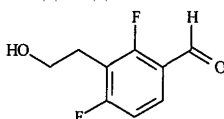
а) 2-(2,6-Дифторфенил)этанол



Раствор комплекса боран-диметилсульфид (2М в THF, 26 мл) осторожно добавляли к раствору 2-(2,6-дифторфенил)уксусной кислоты (3 г) в THF (50 мл) при 0°C. Затем реакционную смесь оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали в ледяной бане и осторожно гасили метанолом (10 мл). Растворитель выпаривали и остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 9:1 до 4:1 изогексан:этилацетат. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде прозрачного масла. Выход 2,2 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.20-7.13 (m, 1H), 6.94-6.82 (m, 2H), 3.85 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 2.97 (t, J = 6,7 Гц, 2H). Один обмениваемый протон не наблюдался.

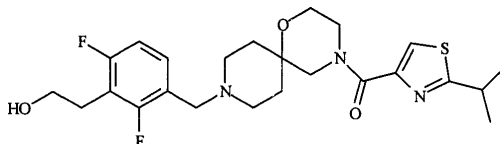
б) 2,4-Дифтор-3-(2-гидроксиэтил)бензальдегид



2,2,6,6-Тетраметилпиперидин (5 мл) добавляли к раствору бутиллития (1,6М в гексанах, 19 мл) в THF (25 мл) при -70°C. По каплям добавляли раствор 2-(2,6-дифторфенил)этанола (пример 45, стадия а) (1,6 г) в THF (25 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. Затем добавляли DMF (3,9 мл) и смесь перемешивали в течение 1 ч при -70°C. Затем смесь оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение 70 ч. Реакционную смесь гасили раствором HCl (2М, 50 мл), разбавляли этилацетатом (100 мл) и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Объединенные органические вещества промывали рассолом (100 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 4:1 до 2:1 изогексан:эфир. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали. Полученное масло растворяли в этилацетате (50 мл) и промывали раствором HCl (2М, 30 мл), рассолом (30 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде прозрачного масла. Выход 1,1 г.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 10.28 (s, 1H), 7.84-7.74 (m, 1H), 7.05-6.95 (m, 1H), 3.89 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 3.01 (t, J = 6,6 Гц, 2H). Один обмениваемый протон не наблюдался.

с) (9-(2,4-Дифтор-3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанон

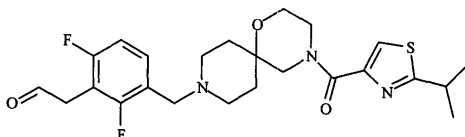


2,4-Дифтор-3-(2-гидроксиэтил)бензальдегид (пример 45, стадия б) (0,35 г) добавляли к раствору трифторацетата (2-изопропилтиазол-4-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона (пример 22, стадия б) (0,67 г) и уксусной кислоты (0,09 мл) в N-метил-2-пирролидиноне (1 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч, затем гасили добавлением порций триацетоксиборгидрида натрия (0,335 г) в течение 5 мин. Полученную смесь перемешивали в течение ночи, разбавляли ацетонитрилом (20 мл) и наносили на картридж SCX (10 г, Varian, предварительно смоченный ацетонитрилом, (50 мл)). Картридж промывали ацетонитрилом (50 мл) и элюировали 10% водного аммиака '880' в ацетонитрильном растворе (50 мл). Элюент упаривали, подвергали азеотропной перегонке с толуолом и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 77,5:17,5:5 изогексан:этилацетат:триэтиламин до 95:5 этилацетат:триэтиламин, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде желтой смолы. Выход 0,74 г.

m/z 480 (M+H)⁺ (APCI).

¹H ЯМР (300 МГц, D₆-DMSO) δ 8.00 (s, 1H), 7.32-7.16 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8,7 Гц, 1H), 4.80 (t, J = 5,5 Гц, 1H), 3.78-3.38 (m, 11H), 2.77 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 2.46-2.26 (m, 4H), 1.76-1.40 (m, 4H), 1.35 (d, J = 6,9 Гц, 6H).

д) 2-(2,6-Дифтор-3-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенил)ацетальдегид

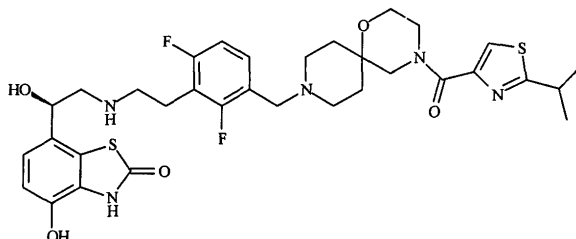


TFA (0,11 мл) добавляли к раствору (9-(2,4-дифтор-3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанона (пример 45, стадия с) (0,7 г) в DCM (5 мл) при 0°C и полученную смесь перемешивали в течение 5 мин. Затем добавляли периодинан Десса-

Мартина (0,93 г) и смесь перемешивали при КТ в течение 45 мин. Затем добавляли насыщенный раствор тиосульфата натрия (5 мл), насыщенный раствор бикарбоната натрия (5 мл) и этилацетат (20 мл) и смесь перемешивали в течение 10 мин. Водный слой отделяли и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенные органические вещества промывали рассолом, подкисляли несколькими каплями уксусной кислоты, смесь сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде прозрачной смолы. Выход 0,64 г.

m/z 478 (M+H)⁺ (APCI).

е) Дитрифторацетат (R)-7-(2-(2,6-дифтор-3-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она



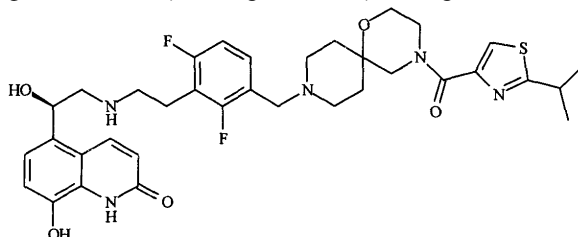
Раствор 2-(2,6-дифтор-3-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенил)ацетальдегида (пример 45, стадия d) (0,323 г) в метаноле (3 мл) добавляли к смеси гидрохлорида (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия d) (0,23 г) и уксусной кислоты (0,034 мл) в метаноле (2 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин, затем охлаждали до 0°C. Добавляли цианоборгидрид натрия (0,057 г) и смесь оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение 2 ч. Растворители выпаривали и остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 95:5:0,5 до 89:10:1 ВСМ:метанол:водный аммиак '880'. Фракции, содержащие продукт, объединяли, упаривали и очищали препаративной HPLC (Sunfire™, Градиент: 5-50% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие продукт, объединяли, упаривали и растирали с эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,21 г.

m/z 688 (M+H)⁺ (APCI).

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 11.27 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.62-7.53 (m, 1H), 7.23-7.14 (m, 1H), 6.93 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6.78 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4.92 (dd, J = 8,1, 4,7 Гц, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.75-3.61 (m, 6H), 3.34-3.02 (m, 11H), 2.10-1.95 (m, 2H), 1.86-1.71 (m, 2H), 1.34 (d, J = 6,7 Гц, 6H). Пять обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 46.

Дитрифторацетат (R)-5-(2-(2,6-дифтор-3-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-она



Раствор 2-(2,6-дифтор-3-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенил)ацетальдегида (пример 45, стадия d) (0,29 г) в метаноле (3 мл) добавляли к смеси (R)-5-(2-амино-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-она (WO 2004106333) (0,20 г) и уксусной кислоты (0,034 мл) в метаноле (3 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин, затем охлаждали до 0°C. Затем добавляли цианоборгидрид натрия (0,057 г) и смесь оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение 2 ч. Растворитель выпаривали и остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 95:5:0,5 до 89:10:1 DCM:метанол:водный аммиак '880'. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали. Остаток растворяли в THF (3 мл), добавляли тригидрофторид триэтиламина (0,29 мл) и смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали препаративной HPLC (Sunfire™, Градиент: 5-50% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие продукт, объединяли, упаривали и растирали с диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,23 г.

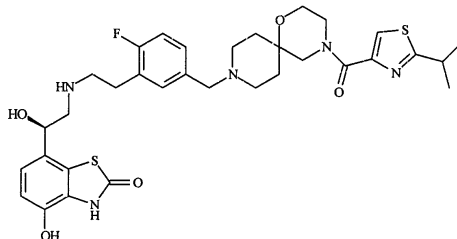
m/z 682 (M+H)⁺ (APCI).

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 8.19 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.65-7.51 (m, 1H), 7.24-7.10 (m, 2H), 7.01 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6.53 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 5.37 (dd, J = 8,6, 4,0 Гц, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.75-3.59 (m, 6H), 3.34-3.03 (m, 11H), 2.11-1.95 (m, 2H), 1.88-1.72 (m, 2H), 1.34 (d, J = 6,9 Гц, 6H). Шесть

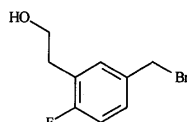
обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 47.

Дитрифторацетат (R)-7-(2-(2-фтор-5-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она



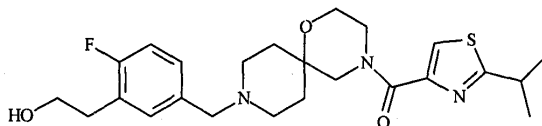
а) 2-(5-(Бромметил)-2-фторфенил)этанол



Дибензоилпероксид (0,14 г) добавляли к раствору NBS (1,53 г) и 2-(2-фтор-5-метилфенил)уксусной кислоты (1,45 г) в DCM (50 мл) и полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 12 ч. Растворитель выпаривали, и белое твердое вещество распределяли между этилацетатом (100 мл) и 10%-ным раствором хлорида натрия (50 мл). Слои разделяли и органическую фазу промывали 10%-ным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Полученное белое твердое вещество перерастворяли в тетрагидрофуране (25 мл) и охлаждали в ледяной бане. Осторожно добавляли раствор комплекса боран-диметилсульфид (2М в THF, 13 мл) и затем смесь оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали в ледяной бане и осторожно гасили метанолом. После прекращения выделения пузырьков растворитель выпаривали и остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 9:1 до 4:1 этилацетат:изогексан, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде прозрачного масла. Выход 1,35 г.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.32-7.21 (m, 2H), 7.04-6.97 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.87 (t, J = 6,5 Гц, 2H), 2.93-2.87 (m, 2H). Один обмениваемый протон не наблюдался.

б) (9-(4-Фтор-3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанол

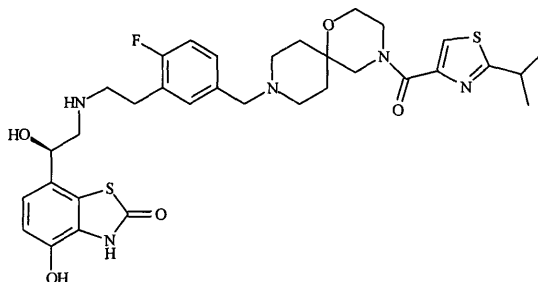


2-(5-(Бромметил)-2-фторфенил)этанол (пример 47, стадия а) (0,16 г) добавляли к раствору трифторацетата (2-изопропилтиазол-4-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона (пример 22, стадия б) (0,3 г) и триэтиламина (0,3 мл) в ацетонитриле (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи, разбавляли ацетонитрилом (20 мл) и наносили на картридж SCX (10 г, Varian, предварительно смоченный ацетонитрилом (50 мл)). Картридж промывали ацетонитрилом (50 мл) и элюировали 10% водного аммиака '880' в ацетонитрильном растворе (50 мл). Элюент упаривали, подвергали азеотропной перегонке с толуолом и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 77,5:17,5:5 изогексан:этилацетат:триэтиламин до 95:5 этилацетат:триэтиламин. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде желтой смолы. Выход 0,22 г.

m/z 462 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (APCI).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$, 90°C) δ 7.91 (s, 1H), 7.22-7.14 (m, 1H), 7.14-7.06 (m, 1H), 7.00 (dd, J = 10,0, 8,3 Гц, 1H), 4.40 (t, J = 5,3 Гц, 1H), 3.72-3.52 (m, 8H), 3.43-3.23 (m, 3H), 2.74 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 2.42-2.23 (m, 4H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.59-1.47 (m, 2H), 1.36 (d, J = 6,9 Гц, 6H).

с) Дитрифторацетат (R)-7-(2-(2-фтор-5-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она



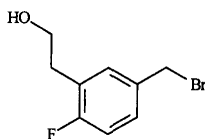
Трифторуксусную кислоту (0,033 мл) добавляли к раствору (9-(4-фтор-3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанона (пример 47, стадия b) (0,2 г) в DCM (5 мл) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 5 мин, затем добавляли периодинан Десса-Мартина (0,28 г). Полученный желтый раствор оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли смесь насыщенного раствора тиосульфата натрия (1 мл), насыщенного раствора бикарбоната натрия (1 мл) и этилацетата (5 мл) и полученную смесь интенсивно перемешивали в течение 10 мин. Водную фазу отделяли и экстрагировали этилацетатом (5 мл). Объединенные органические растворы промывали рассолом (5 мл), подкисляли несколькими каплями уксусной кислоты, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Остаток растворяли в метаноле (2 мл), затем добавляли уксусную кислоту (0,025 мл) и гидрохлорид (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия d) (0,17 г) и смесь перемешивали в течение 5 мин, а потом охлаждали в ледяной бане. Затем добавляли цианоборгидрид натрия (0,04 г), смесь оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение ночи. Растворитель выпаривали в вакууме. Очистку осуществляли хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 94,5:5,0,5 до 89:10:1 DCM:метанол:водный аммиак '880'. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали в вакууме. Дополнительную очистку осуществляли препаративной HPLC (Sunfire™, Градиент: 5-30% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие продукт, объединяли, упаривали в вакууме, и остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,14 г. m/z 670 (M+H)⁺ (APCI).

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 11.27 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.52-7.42 (m, 2H), 7.25 (t, J = 9,2 Гц, 1H), 6.94 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6.78 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4.93 (dd, J = 7,9, 4,6 Гц, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.80-3.58 (m, 6H), 3.34-2.95 (m, 11H), 2.11-1.95 (m, 2H), 1.87-1.64 (m, 2H), 1.34 (d, J = 6,7 Гц, 6H). Пять обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 47А.

(R)-7-(2-(2-Фтор-5-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-он

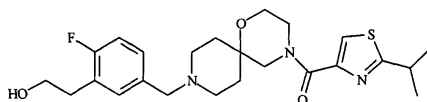
а) 2-(5-(Бромметил)-2-фторфенил)этанол



Дибензоилпероксид (1 г) добавляли к раствору NBS (10,6 г) и 2-(2-фтор-5-метилфенил)уксусной кислоты (10 г) в DCM (250 мл) и полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 12 ч. Растворитель выпаривали, и белое твердое вещество распределяли между этилацетатом (250 мл) и 10%-ным раствором хлорида натрия (500 мл). Слои разделяли и органическую фазу промывали 10%-ным раствором хлорида натрия (500 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Полученное белое твердое вещество перерастворяли в тетрагидрофуране (150 мл) и охлаждали в ледяной бане. Осторожно добавляли раствор комплекса боран-диметилсульфид (2М в THF, 89 мл) и затем смесь оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали в ледяной бане и осторожно гасили метанолом. После прекращения выделения пузырьков растворитель выпаривали, и остаток растирали со смесью 4:1 изогексанов и эфира. Очистку осуществляли хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 9:1 до 4:1 этилацетат:изогексан, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде прозрачного масла. Выход 6,5 г.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.32-7.21 (m, 2H), 7.04-6.97 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.87 (t, J = 6,5 Гц, 2H), 2.93-2.87 (m, 2H). Один обмениваемый протон не наблюдался.

б) (9-(4-Фтор-3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанон



2-(5-(Бромметил)-2-фторфенил)этанол (пример 47А, стадия а) (5,2 г) добавляли к суспензии трифторацетата (2-изопропилтиазол-4-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона (пример 22, стадия b) (9,4 г) и карбоната калия (6,8 г) в этаноле (75 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи и фильтровали. Осадок на фильтре промывали этанолом (50 мл) и объединенные фильтрат и промывки упаривали. Остаток распределяли между водой (100 мл) и этилацетатом (250 мл). Слои разделяли и органический слой промывали рассолом (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Очистку осуществляли хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 95:5 этилацетат:триэтиламин. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде желтой смолы. Выход 7,9 г.

m/z 462 (M+H)⁺ (APCI).

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 7.91 (s, 1H), 7.22-7.14 (m, 1H), 7.14-7.06 (m, 1H), 7.00 (dd, J = 10,0, 8,3 Гц, 1H), 4.40 (t, J = 5,3 Гц, 1H), 3.72-3.52 (m, 8H), 3.43-3.23 (m, 3H), 2.74 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 2.42-2.23 (m, 4H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.59-1.47 (m, 2H), 1.36 (d, J = 6,9 Гц, 6H).

с) (R)-7-(2-(2-Фтор-5-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-он

Трифторуксусную кислоту (1,32 мл) добавляли к раствору (9-(4-фтор-3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанона (пример 47А, стадия b) (7,9 г) в DCM (200 мл) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 5 мин, затем добавляли периодинан Десса-Мартина (12,3 г). Полученный желтый раствор оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли смесь насыщенного раствора тиосульфата натрия (100 мл), насыщенного раствора бикарбоната натрия (100 мл) и этилацетата (500 мл), и полученную смесь интенсивно перемешивали в течение 10 мин. Водную фазу отделяли и экстрагировали этилацетатом (100 мл). Объединенные органические растворы промывали рассолом (100 мл), подкисляли уксусной кислотой (2 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Остаток растворяли в метаноле (140 мл), затем добавляли гидрохлорид (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия d) (4,5 г), и смесь перемешивали в течение 5 мин, а потом охлаждали в ледяной бане. Затем добавляли цианоборгидрид натрия (1,6 г), смесь оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и распределяли между THF (100 мл) и смесью рассола и насыщенного раствора бикарбоната натрия (10:1, 100 мл). Слои разделяли и органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, упаривали и остаток подвергали азеотропной перегонке с ацетонитрилом. Очистку осуществляли хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 94,5:5:0,5 до 89:10:1 DCM:метанол:водный аммиак '880'. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 4,1 г.

m/z 670 (M+H)⁺ (APCI).

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 11.27 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.52-7.42 (m, 2H), 7.25 (t, J = 9,2 Гц, 1H), 6.94 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6.78 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4.93 (dd, J = 7,9, 4,6 Гц, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.80-3.58 (m, 6H), 3.34-2.95 (m, 11H), 2.11-1.95 (m, 2H), 1.87-1.64 (m, 2H), 1.34 (d, J = 6,7 Гц, 6H). Пять обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 47В.

Ди(1S)-(+)-10-камфорсульфоновокислая соль (R)-7-(2-(2-фтор-5-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она

1S-(+)-Камфорсульфовую кислоту (41 мг) добавляли к раствору (R)-7-(2-(2-фтор-5-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она (пример 47А) (59 мг) в этаноле (5 мл) и полученный прозрачный раствор упаривали досуха с получением дикамфорсульфоновокислой соли (R)-7-(2-(2-фтор-5-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она в виде аморфного белого твердого вещества. Выход 0,1 г.

Изопропанол (1 мл) добавляли к дикамфорсульфоновокислой соли (R)-7-(2-(2-фтор-5-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она (20 мг) и полученный прозрачный раствор перемешивали в течение 2 суток. Образовалось белое твердое вещество, и суспензию перемешивали в течение еще 5 суток. Твердое вещество выделяли фильтрацией с центрифугированием и сушили под глубоким вакуумом с получением дикамфорсульфоновокислой соли (R)-7-(2-(2-фтор-5-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она в виде белого кристаллического твердого вещества. Выход 5 мг.

Смесь (R)-7-(2-(2-фтор-5-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она (4,3 г, 6,42 ммоль) (пример 47А), (1S)-(+)-10-камфорсульфоновой кислоты (2,98 г, 12,84 ммоль) и изопропанола (300 мл) нагревали при 50°C до тех пор, пока не образовался прозрачный раствор, вносили заправку, оставляли охлаждаться до КТ и перемешивали в течение 4 суток. Твердое вещество выделяли фильтрованием, промывали изопропанолом (100 мл), эфиром (2 × 200 мл) и подвергали отсасыванию досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде белого кристаллического твердого вещества. Выход 5,1 г.

Энантиомерный избыток указанного в заголовке соединения выше, чем у соединения, полученного в примере 47А. (пример 47А: 86% ee, указанное в заголовке соединение: более 96% ee).

Аналитический хиральный способ: Chiralcel OJ-H 4,6 × 250 мм, 80:20 изогексан:этанол + 0,1% этилендиамина, 1 мл/мин, 35°C, 225 ± 10 нм за 30 мин.

Время удерживания R энантиомера: 15,91 мин

Время удерживания S энантиомера: 22,85 мин

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO, 90°C) δ 11.42 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.89 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.61-7.54 (m, 1H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.27 (t, J= 9,2 Гц, 1H), 6.94 (d, J= 8,5 Гц, 1H), 6.77 (d, J= 8,3 Гц, 1H), 4.97-4.90 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.74-3.59 (m, 6H), 3.35-3.02 (m, 9H), 2.93 (d, J= 14,6 Гц, 2H), 2.76-2.61 (m, 2H), 2.44 (d, J= 14,6 Гц, 2H), 2.29-2.23 (m, 2H), 2.22-2.16 (m, 2H), 2.13-2.00 (m, 2H), 1.96-1.68 (m, 6H), 1.34 (d, J= 6,9 Гц, 6H), 1.32-1.20 (m, 4H), 1.06 (s, 6H), 0.76 (s, 6H). Два обмениваемых протона не наблюдались.

Картина XRPD (дифракция рентгеновских лучей на порошке) ди(1S)-(+)-10-камфорсульфоновокислой соли, модификация А, представлена на фиг. 1.

Некоторые характеристические пики модификации А

Положение [$^{\circ}2$ тета]	d-расстояние [Å]
4,9	18,1
9,8	9,1
12,5	7,1
16,1	5,5
17,3	5,1

Пример 47С.

Фумарат (R)-7-(2-(2-фтор-5-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenзо[d]тиазол-2(3H)-она, модификация А

Раствор (R)-7-(2-(2-фтор-5-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenзо[d]тиазол-2(3H)-она (13 мг) (пример 47D, стадия а) и фумаровой кислоты (2 мг) в метаноле (0,75 мл) перемешивали при КТ в течение 7 суток. Полученное белое твердое вещество выделяли фильтрованием и сушили под глубоким вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 5 мг.

m/z 670 (M+H) $^{+}$ (APCI).

Картина XRPD фумаратной соли, модификация А, представлена на фиг. 2.

Некоторые характеристические пики фумаратной соли, модификация А

Положение [$^{\circ}2$ тета]	d-расстояние [Å]
6,1	14,4
8,9	9,9
13,8	6,4
21,5	4,1
23,5	3,8

Пример 47D.

Монофумарат (R)-7-(2-(2-фтор-5-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenзо[d]тиазол-2(3H)-она, модификация В

а) (R)-7-(2-(2-Фтор-5-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenзо[d]тиазол-2(3H)-он

Ди(1S)-(+)-10-камфорсульфоновокислую соль (R)-7-(2-(2-фтор-5-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenзо[d]тиазол-2(3H)-она (пример 47B) (4,1 г) распределяли между свежеперегранным 2-метил-THF (100 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (100 мл). Слои разделяли и органический слой промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (100 мл), рассолом (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Полученное стекловидное твердое вещество трижды растирали с эфиром с получением указанного в подзаголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 2,6 г.

б) Монофумарат (R)-7-(2-(2-фтор-5-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenзо[d]тиазол-2(3H)-она, модификация В

(R)-7-(2-(2-Фтор-5-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenзо[d]тиазол-2(3H)-он (2,4 г) растворяли в этаноле (240 мл) при 50°C. Добавляли фумаровую кислоту (0,416 г) и смесь кипятили с обратным холодильником до тех пор, пока не образовался прозрачный раствор. Полученный раствор оставляли охлаждаться до 60°C и вносили затравку формы А (пример 47C) (50 мг). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 50°C и затем оставляли охлаждаться до КТ в течение 3 ч. Полученное белое твердое вещество

выделяли фильтрованием, промывали этанолом (50 мл), эфиром (2 × 200 мл) и подвергали отсасыванию досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 2,3 г.

m/z 670 (M+H)⁺ (APCI).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO, 90°C) δ 7.89 (s, 1H), 7.19-7.09 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 9,9, 8,3 Гц, 1H), 6.86 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6.69 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6.59 (d, J = 1,0 Гц, 2H), 4.65-4.59 (m, 1H), 3.73-3.56 (m, 6H), 3.41 (s, 2H), 3.30 (септет, J = 3,3 Гц, 1H), 2.90-2.71 (m, 6H), 2.42-2.26 (m, 4H), 1.75-1.64 (m, 2H), 1.59-1.48 (m, 2H), 1.35 (dd, J = 6,8, 1,2 Гц, 6H) + 6 обменываемых протонов не наблюдались.

Картина XRPD фумаратной соли, модификация В, представлена на фиг. 3.

Некоторые характеристические пики фумаратной соли, модификация В

Положение [°2 тета]	d-расстояние [Å]
14,3	6,2
16,3	5,4
18,0	4,9
19,6	4,5
23,0	3,9
26,1	3,4

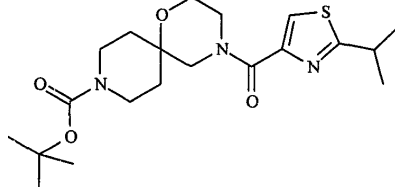
XRPD - PANalytical CubiX PRO

Данные XRPD собирали с использованием прибора PANalytical CubiX PRO в конфигурации θ-2θ с диапазоном сканирования от 2 до 40° 2θ и 100-секундным экспонированием при увеличении на 0,02°. Рентгеновские лучи генерировали с помощью медной трубки с длинным-острым фокусом с рабочим напряжением 45 кВ и током 40 мА. Длина волны рентгеновских лучей с использованием медной трубки составляла 1,5418 Å. Данные собирали на держателях с нулевым фоном, на которые помещали примерно 2 мг соединения. Держатель был изготовлен из монокристалла кремния, который был разрезан вдоль нерассеивающей плоскости и затем отшлифован до оптически матовой поверхности. Рентгеновские лучи, падающие на эту поверхность, ослаблялись согласно экстинкции Брэгга.

Пример 47Е.

(R)-7-(2-(2-Фтор-5-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-он

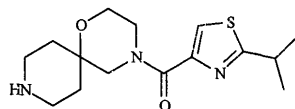
а) трет-Бутил-4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат



Смесь гидрохлорида трет-бутил-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (лимитирующий реагент) и 2-изопропилтиазол-4-карбоновой кислоты (1,1 мол.экв.) суспендировали в 2-МеТНФ (10 объемов) и охлаждали до 10-15°C. Порциями при 10-15°C добавляли триэтиламин (7,2 мол. экв.). Густую суспензию охлаждали до 5-10°C и по каплям при 5-10°C в течение 0,5 ч добавляли ТЗР (1,3 мол.экв. 1,57М раствора в ТНФ). Реакционную смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды (35 мин) и перемешивали в течение 2,5 ч. Смесь разбавляли водой (10 объемов, экзотермический процесс (5°C)) и смесь интенсивно перемешивали; водную часть (pH10) отделяли и экстрагировали 2-МеТНФ (2×2 объема). Объединенные органические вещества промывали насыщенным водн. раствором бикарбоната натрия (2 объема) и водой (2×2 объема). Органическую фазу упаривали и подвергали азеотропной перегонке с MeCN (2×2 объема) с получением коричневой смолы, которую сушили при 35°C в вакууме в течение 24 ч. Выход: 89% от теоретического.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 8.03 (s, 1H), 3.76-3.44 (m, 8H), 3.37-3.25 (m, 3H), 3.16-3.00 (m, 2H), 1.76-1.66 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.33 (d, J = 6,9 Гц, 6H).

б) (2-Изопропилтиазол-4-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанон, трифторацетатная соль

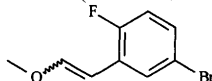


К раствору трет-бутил-4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (лимитирующий реагент) (стадия а) в DCM (5 объемов) добавляли трифторуксусную кислоту (13,4 мол.экв.) порциями при 10-15°C. Раствор оставляли нагреваться до окружающей среды и пе-

ремешивали в течение 16 ч. Растворитель выпаривали и остаток растворяли в диэтиловом эфире (10 объемов). Раствор охлаждали во льду и для выпадения осадка осуществляли "царапание"; суспензию перемешивали при 0-10°C в течение 0,5 ч, затем фильтровали холодной. Осадок промывали диэтиловым эфиром (5 объемов) и сушили в вакууме при 35°C с получением порошка бежевого цвета. Выход: 91% от теоретического.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 8.70-8.37 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 3.82-3.52 (m, 6H), 3.42-3.25 (m, 1H), 3.19-3.07 (m, 2H), 3.05-2.90 (m, 2H), 2.02-1.91 (m, 2H), 1.74-1.54 (m, 2H), 1.35 (d, J = 6,7 Гц, 6H).

с) 4-Бром-1-фтор-2-(2-метоксивинил)бензол (смесь цис- и транс-изомеров)

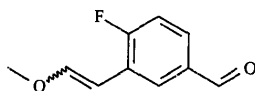


трет-Бутоксид калия (1,2 мол.экв.) порциями в течение 30 мин добавляли к перемешиваемой суспензии хлорида (метоксиметил)трифенилфосфония (1,3 мол.экв.) в THF (2,5 объема) при -3°C (+ или -2°C). Цвет становился темно-красным. Температура быстро увеличивалась до 18°C в течение 0,5 ч и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 1,5 ч. Затем в течение 90 мин добавляли 5-бром-2-фторбензальдегид (лимитирующий реагент) в виде раствора в THF (5 объемов), так что температура реакционной смеси не превышала 24°C. Затем реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь вливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония (10 объемов) и экстрагировали трет-ВМЕ (2 × 2,5 объема). Объединенные экстракты промывали рассолом (3×2 объема), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали в вакууме. Масляный остаток экстрагировали изогексаном (8 × 0,5 объема). Объединенные изогексановые экстракты фильтровали, затем промывали ледяной уксусной кислотой (2 объема) и 50%-ной ледяной уксусной кислотой в воде (2 объема). После сушки (Na₂SO₄) и фильтрации растворитель удаляли на роторном испарителе с получением бледно-оранжевого масла. Выход составил 90% от теоретического.

Цис-изомер: ¹H ЯМР (300 МГц, D6-DMSO) δ 8.07 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.13 (q, J = 1,8 Гц, 1H), 6.54 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 5.31 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 3.83 (s, 3H).

Транс-изомер: ¹H ЯМР (300 МГц, D6-DMSO) δ 7.73-7.68 (m, 1H), 7.44 (d, J = 12,9 Гц, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.18-7.09 (m, 1H), 5.79 (d, J = 12,9 Гц, 1H), 3.67 (s, 3H).

d) 4-Фтор-3-(2-метоксивинил)бензальдегид



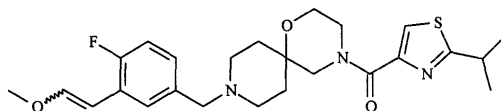
4-Бром-1-фтор-2-(2-метоксивинил)бензол (лимитирующий реагент) (стадия с) растворяли в 2-метилтетрагидрофуране (5 объемов) и раствор охлаждали до -10°C. По каплям, поддерживая температуру -7°C (+ или -2°C), в течение примерно 30 мин добавляли изопропилмагнийхлорид (0,37 мол.экв 2М раствора в THF), а затем бутиллитий (0,74 мол. экв. 1,5М раствора в гексане), контролируя температуру -6°C (+ или -2°C), в течение примерно 1 ч. Перемешивали в течение 45 мин, затем добавляли к раствору 4-формилморфолина (2 мол.экв.) в 2-метилтетрагидрофуране (7 объемов) при -5°C. Это добавление осуществляли в течение примерно 90 мин. Затем реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч; за это время внутренняя температура увеличилась до 5°C. Реакционную смесь вливали в насыщенный водн. раствор хлорида аммония (10 объемов) и экстрагировали трет-ВМЕ (2×3 объема). Объединенные экстракты промывали насыщ. водн. хлоридом аммония (до тех пор, пока значение pH промывки не составило примерно 6) (2 × 3 объема), водой (5 объемов), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали с получением мало-вязкого оранжевого масла.

Масло подвергали хроматографии на диоксиде кремния, используя 5% этилацетата в изогексане в качестве элюента. Выход составил 80% от теоретического.

Транс-изомер: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.93 (s, 1H), 7.83 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.25 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 7.17 (d, J = 10,3 Гц, 1H), 5.87 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3.74 (s, 3H).

Цис-изомер: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.95 (s, 1H), 8.57 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 7.70-7.66 (m, 1H), 7.12 (d, J = 11,5 Гц, 1H), 6.34 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 5.48 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 3.86 (s, 3H).

е) (9-(4-Фтор-3-(2-метоксивинил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанол



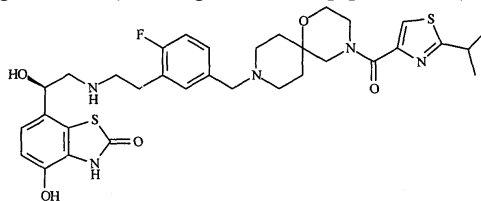
К суспензии 4-фтор-3-(2-метоксивинил)бензальдегида (лимитирующий реагент) (стадия d) и трифторацетата (2-изопропилтиазол-4-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанола (1,05 мол.экв.) (стадия b) в 2-метилтетрагидрофуране (25 объемов) одной порцией добавляли триэтиламин (1,73 мол.

экв.) (экзотермический процесс (4°C)). Смесь перемешивали в течение 0,5 ч; затем одной порцией добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,5 мол.экв.) (без выделения тепла) и полученный раствор перемешивали в течение 16 ч.

Добавляли насыщенный водн. NaHCO_3 (25 объема) и смесь интенсивно перемешивали. Органическую фазу отделяли и водную фазу (pH8) экстрагировали 2-MeTHF (100 мл); объединенные органические вещества промывали водой (2 × 50 мл) и сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали с получением темного масла. Выход: 78% от теоретического.

^1H ЯМР (300 МГц, D6-DMSO) смесь цис-и транс-изомеров: δ 7.97 (s, 1H), 7.86-7.79 (m, 0,5H), 7.34-7.20 (m, 1H), 7.07-6.98 (m, 2H), 6.41 (d, $J = 7,1$ Гц, 0,5H), 5.82 (d, $J = 12,9$ Гц, 0,5H), 5.32 (d, $J = 6,9$ Гц, 0,5H), 3.77 (s, 0,5H), 3.66 (s, 2,5H), 3.42-3.19 (m, 7H), 2.41-2.26 (m, 4H), 1.76-1.63 (m, 3H), 1.59-1.45 (m, 3H), 1.35 (d, $J = 6,7$ Гц, 6H).

г) (R)-7-(2-(2-Фтор-5-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-он



Раствор (9-(4-фтор-3-(2-метоксивинил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанона (лимитирующий реагент) (стадия е) в THF (5 объемов) обрабатывали водой (2,5 объема), а затем конц. соляной кислотой (6 мол.экв.). Раствор нагревали при 55-60°C в течение 1,5 ч; раствор охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли водой (2,5 объема). THF удаляли выпариванием, и водный остаток добавляли к перемешиваемой смеси бикарбоната натрия (7 мол. экв.), воды (5 объемов) и DCM (10 объемов). Органический слой отделяли и водный (pH8) экстрагировали DCM (5 объемов). Объединенные органические вещества промывали насыщ. водн. раствором NaHCO_3 (5 объемов), водой (2×5 объемов), сушили (сульфат натрия) и фильтровали. Фильтрат разбавляли MeOH (10 объемов), и при 35°C/405 мбар (40,5 кПа) выпаривали DCM. Метанольный раствор альдегида обрабатывали уксусной кислотой (2 мол.экв.) и одной порцией добавляли к гидрохлориду (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она (1 мол.экв.); смесь охлаждали до 0-5°C и перемешивали в течение 5 мин с получением раствора. К этому раствору одной порцией добавляли цианоборгидрид натрия (1,5 мол.экв.) и смесь перемешивали при 5°C в течение 0,5 ч, затем нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 0,5 ч. Растворитель выпаривали и остаток распределяли между 2-MeTHF (10 объемов) и насыщ. раствором NaHCO_3 (5 объемов); органические вещества промывали 20%-ным раствором рассола (5 объемов), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали. Получили желтую пену, которую суспендировали в этилацетате (13 объемов), и полученное твердое вещество собирали фильтрованием и сушили в вакууме. Получили бледно-желтое твердое вещество, которое очищали на диоксиде кремния (20 раз от массы неочищенной реакционной смеси), элюент DCM/10-15% MeOH/1-1,5% аммиак.

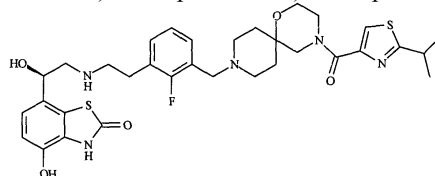
Выход: 29% от теоретического.

m/z 670 ($\text{M}+\text{H}^+$) (APCI).

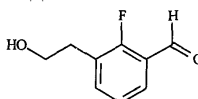
^1H ЯМР (300 МГц, D6-DMSO) δ 7.99 (s, 1H), 7.23-7.02 (m, 3H), 6.84 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 6.69 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 4.58 (q, $J = 4,1$ Гц, 1H), 3.75-3.24 (br m, 10H), 2.80-2.59 (m, 6H), 2.41-2.11 (m, 7H), 1.76-1.41 (m, 4H), 1.34 (d, $J = 6,9$ Гц, 6H).

Пример 48.

Дитрифторацетат (R)-7-(2-(2-фтор-3-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она



а) 2-Фтор-3-(2-гидроксиэтил)бензальдегид

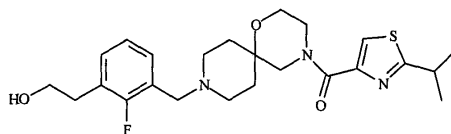


2,2,6,6-Тетраметилпиперидин (10,8 мл) добавляли к раствору бутиллития (1,6М в гексанах, 40,1 мл) в THF (40 мл) при -70°C. По каплям добавляли раствор 2-(2-фторфенил)этанола (3 г) в THF (40 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 6 ч при -70°C. Затем добавляли DMF (8,29 мл) и смесь переме-

шивали в течение 1 ч при -70°C . Затем смесь оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение 70 ч. Реакционную смесь гасили раствором HCl (2М, 50 мл), разбавляли этилацетатом (100 мл) и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические растворы промывали раствором HCl (2М, 50 мл), рассолом (20 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 4:1 до 2:1 изогексан:этилацетат. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде желтого масла. Выход 1,2 г.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 10.37 (s, 1H), 7.80-7.71 (m, 1H), 7.54 (td, $J = 7,4, 1,9$ Гц, 1H), 7.22 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 3.96-3.87 (m, 2H), 2.99 (td, $J = 6,5, 1,2$ Гц, 2H), 1.53 (t, $J = 5,6$ Гц, 1H).

б) (9-(2-Фтор-3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанон

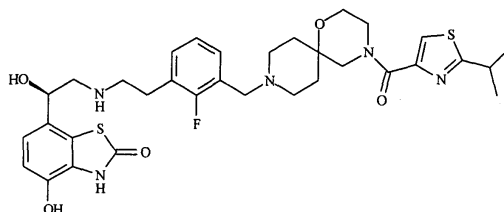


2-Фтор-3-(2-гидроксиэтил)бензальдегид (пример 48, стадия а) (0,19 г) добавляли к раствору трифторацетата (2-изопропилтиазол-4-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона (пример 22, стадия б) (0,32 г) и уксусной кислоты (0,043 мл) в N -метил-2-пирролидиноне (5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч, затем порциями в течение 5 мин добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,24 г). Полученную смесь перемешивали в течение ночи, разбавляли ацетонитрилом (20 мл) и наносили на картридж SCX (10 г, Varian, предварительно смоченный ацетонитрилом (50 мл)). Картридж промывали ацетонитрилом (50 мл) и элюировали 10% водного аммиака '880' в ацетонитрильном растворе (50 мл). Элюент упаривали, подвергали азеотропной перегонке с толуолом и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 77,5:17,5:5 изогексан:этилацетат:триэтиламин до 95:5 этилацетат:триэтиламин. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде желтой смолы. Выход 0,33 г.

m/z 462 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (APCI).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$, 90°C) δ 7.91 (s, 1H), 7.23-7.13 (m, 2H), 7.03 (t, $J = 7,5$ Гц, 1H), 4.40 (t, $J = 5,3$ Гц, 1H), 3.72-3.56 (m, 9H), 3.48 (s, 2H), 2.75 (t, $J = 6,9$ Гц, 2H), 2.46-2.26 (m, 4H), 1.75-1.63 (m, 2H), 1.59-1.46 (m, 2H), 1.35 (d, $J = 6,9$ Гц, 6H).

с) Дитрифторацетат (R)-7-(2-(2-фтор-3-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она



TFA (0,044 мл) добавляли к раствору (9-(2-фтор-3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанона (пример 48, стадия б) (0,3 г) в DCM (5 мл) при 0°C . Смесь перемешивали в течение 5 мин, затем добавляли периодинан Десса-Мартина (0,37 г). Полученный желтый раствор оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли смесь насыщенного раствора тиосульфата натрия (5 мл), насыщенного раствора бикарбоната натрия (5 мл) и этилацетата (20 мл), и полученную смесь интенсивно перемешивали в течение 10 мин. Водную фазу отделяли и экстрагировали этилацетатом (5 мл). Объединенные органические растворы промывали рассолом (20 мл), подкисляли несколькими каплями уксусной кислоты, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Остаток растворяли в метаноле (2 мл), затем добавляли уксусную кислоту (0,033 мл) и гидрохлорид (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия d) (0,28 г) и смесь перемешивали в течение 5 мин, а потом охлаждали в ледяной бане. Затем добавляли цианоборгидрид натрия (0,054 г), и смесь оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение ночи. Растворитель выпаривали в вакууме. Очистку осуществляли хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 94,5:5:0,5 до 89:10:1 ВСМ:метанол:водный аммиак '880'. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали в вакууме. Дополнительную очистку осуществляли препаративной HPLC (Sunfire™, Градиент: 5-30% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие продукт, объединяли, упаривали в вакууме и остаток растирали с эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,14 г.

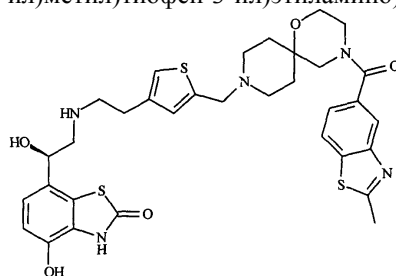
m/z 670 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (APCI).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$, 90°C) δ 11.27 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.51 (t, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7.44 (t, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7.25 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6.94 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 6.78 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 4.93 (dd, $J = 8,3, 4,7$ Гц, 1H),

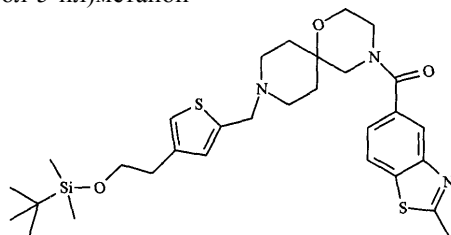
4.34 (s, 2H), 3.77-3.60 (m, 6H), 3.36-3.04 (m, 11H), 2.09-1.97 (m, 2H), 1.87-1.72 (m, 2H), 1.35 (d, J = 6,9 Гц, 6H). Пять обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 49.

Дитрифторацетат (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(2-(5-((4-(2-метилбензо[d]тиазол-5-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)тиофен-3-ил)этиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она



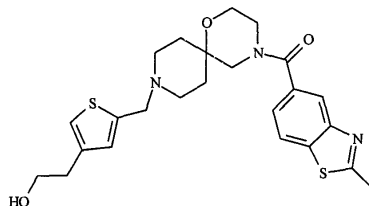
а) 9-((4-(2-(трет-Бутилдиметилсилилокси)этил)тиофен-2-ил)метил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)метанон



НАТУ (0,333 г) добавляли к перемешиваемому раствору 2-метилбензо[d]тиазол-5-карбоновой кислоты (0,17 г), 9-((4-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)тиофен-2-ил)метил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекана (пример 43, стадия b) (0,3 г) и триэтиламина (0,407 мл) в DMF (3 мл). Через 1 ч реакционную смесь распределяли между водой и этилацетатом. Этилацетатный слой промывали дважды водой, один раз рассолом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле с элюированием смесью 2:8:1 этилацетат:изогексан:триэтиламин дала указанное в подзаголовке соединение в виде смолы. Выход 0,36 г.

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 8.06 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7.38 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.77 (t, J = 6,7 Гц, 2H), 3.68-3.63 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.53-3.46 (m, 2H), 3.42-3.36 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.70 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 2.42-2.31 (m, 4H), 1.81-1.72 (m, 2H), 1.52-1.41 (m, 2H), 0.86 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

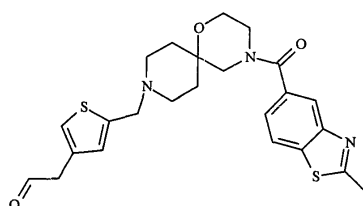
б) 9-((4-(2-Гидроксиэтил)тиофен-2-ил)метил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)метанон



ТВАФ (1М раствор в THF, 1,5 мл) добавляли к перемешиваемому раствору 9-((4-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)тиофен-2-ил)метил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)метанона (пример 49, стадия а) (0,36 г) в THF (2 мл). Через 1 ч реакционную смесь упаривали до смолы. Очистка хроматографией на силикагеле с элюированием смесью 20:1 этилацетат:триэтиламин дала указанное в подзаголовке соединение в виде смолы. Выход 0,2 г.

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 8.05 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7.37 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.30-4.23 (m, 1H), 3.68-3.54 (m, 6H), 3.54-3.44 (m, 2H), 3.43-3.33 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.71-2.62 (m, 2H), 2.47-2.29 (m, 4H), 1.81-1.71 (m, 2H), 1.55-1.40 (m, 2H).

с) 2-(5-((4-(2-Метилбензо[d]тиазол-5-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)тиофен-3-ил)ацетальдегид

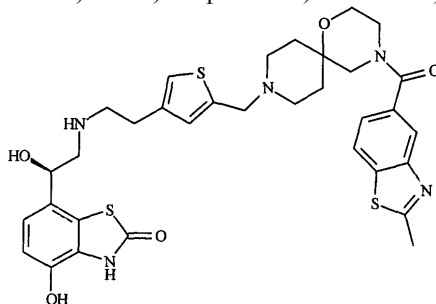


Периодинан Десса-Мартина (0,27 г) добавляли к перемешиваемому раствору 9-((4-(2-гидроксиэтил)тиофен-2-ил)метил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-метилбензо[d]тиазол-5-

ил)метанона (пример 49, стадия b) (0,20 г) и трифторуксусной кислоты (0,033 мл) в DCM (5 мл). Через 40 мин реакционную смесь обрабатывали водным насыщенным раствором тиосульфата натрия (5 мл), насыщенным раствором бикарбоната натрия (5 мл) и этилацетатом (30 мл). Смесь дважды экстрагировали этилацетатом, объединенные органические вещества промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, добавляли уксусную кислоту (0,08 мл), затем раствор сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Выход 0,2 г. Использовали непосредственно на следующей стадии.

m/z 470 ($M+H$)⁺ (APCI).

d) Дитрифторацетат (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(2-(5-((4-(2-метилбензо[d]тиазол-5-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)тиофен-3-ил)этиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она



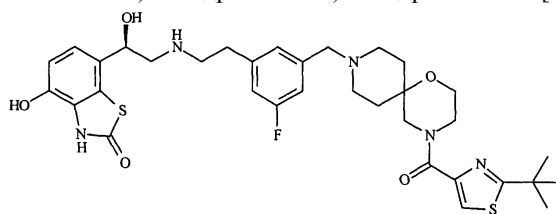
Уксусную кислоту (0,037 мл) добавляли к перемешиваемому раствору гидрохлорида (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия d) (0,168 г) и 2-(5-((4-(2-метилбензо[d]тиазол-5-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)тиофен-3-ил)ацетальдегида (пример 49, стадия c) (0,200 г) в MeOH (8 мл). Через 1 мин добавляли цианоборгидрид натрия (0,107 г). Через 3 ч реакционную смесь фильтровали и очищали препаративной HPLC (Sunfire™, Градиент: 10-35% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие чистый продукт, объединяли и упаривали досуха. Растирание с диэтиловым эфиром дало указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. Выход 0,15 г.

m/z 680 ($M+H$)⁺ (APCI).

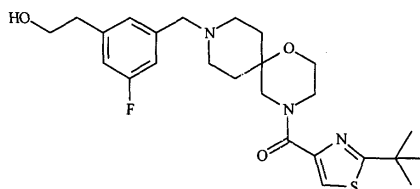
¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 11.29 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.93 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6.77 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 4.94-4.86 (m, 1H), 4.50-4.41 (m, 2H), 3.73-3.63 (m, 2H), 3.58-3.33 (m, 4H), 3.29-2.90 (m, 10H), 2.81 (s, 3H), 2.16-2.00 (m, 2H), 1.78-1.62 (m, 2H). 4 обмениваемых протона не наблюдались.

Пример 50.

Дитрифторацетат (R)-7-(2-(3-((4-(2-трет-бутилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-5-фторфенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она



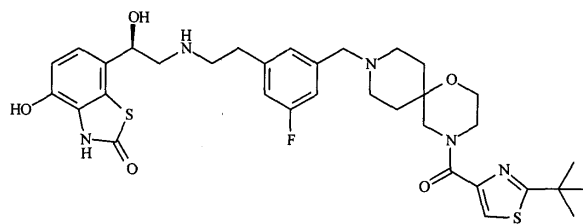
a) (2-трет-Бутилтиазол-4-ил)(9-(3-фтор-5-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанон



Раствор 2,2,2-трифтор-1-(9-(3-фтор-5-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)этанона (пример 41, стадия d) (0,21 г) в метаноле (3 мл) добавляли к аммиаку (35%-ный водный раствор, 15 мл) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Смесь упаривали досуха при пониженном давлении, и остаток три раза подвергали азеотропной перегонке с ацетонитрилом. Остаток растворяли в DMF (7 мл) и обрабатывали 2-трет-бутилтиазол-4-карбоновой кислотой (0,096 г), затем триэтиламино (0,290 мл), а потом НАТУ (0,257 г) и полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Смесь распределяли между этилацетатом и рассолом, органический слой дважды промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и при пониженном давлении выпаривали растворитель с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,22 г.

m/z 476 ($M+H$)⁺ (APCI).

b) Дитрифторацетат (R)-7-(2-(3-((4-(2-трет-бутилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспи-ро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-5-фторфенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она



Раствор (2-трет-бутилтиазол-4-ил)(9-(3-фтор-5-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспи-ро[5.5]ундекан-4-ил)метанона (пример 50, стадия а) (0,22 г) в DCM (20 мл) обрабатывали трифторуксусной кислотой (0,036 мл), а затем периодином Десса-Мартина (0,255 г) и полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 40 мин. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным раствором тиосульфата натрия (20 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и этилацетатом (30 мл) и интенсивно перемешивали в течение 5 мин. Смесь дважды экстрагировали этилацетатом, объединенные органические вещества промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом натрия и фильтровали. К этому раствору добавляли уксусную кислоту (0,026 мл) и затем при пониженном давлении удаляли растворитель. Остаток растворяли в метаноле (3 мл) и добавляли к раствору гидрохлорида (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия d) (0,182 г) и уксусной кислоты (0,026 мл) в метаноле (15 мл). Смесь охлаждали в ледяной бане и обрабатывали цианоборгидридом натрия (0,058 г). Охлаждающую баню удаляли и смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении до объема 3 мл и добавляли THF (20 мл). Смесь промывали смесью насыщенного рассола (10 мл) и насыщенного раствора бикарбоната натрия (1 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и при пониженном давлении удаляли растворитель. Остаток дважды подвергали азеотропной перегонке с ацетонитрилом. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (Sunfire™, Градиент: 10-40% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие целевое соединение, упаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения. Выход 0,135 г.

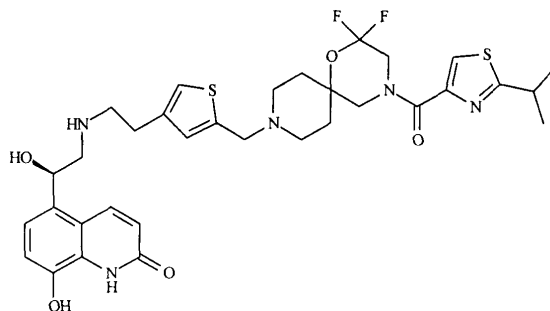
m/z 684 (M+H)⁺ (APCI).

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 7.95 (s, 1H), 7.27-7.16 (m, 3H), 6.93 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6.77 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 4.94-4.88 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.71 (s, 4H), 3.66 (s, 2H), 3.26 (t, J = 7,9 Гц, 2H), 3.15-2.98 (m, 8H), 2.06-1.95 (m, 2H), 1.79-1.67 (m, 2H),

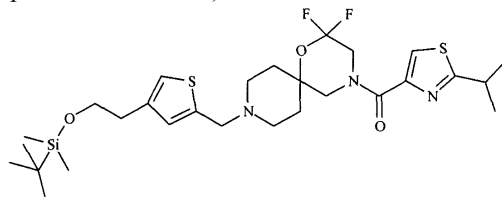
1.41 (s, 9H). Шесть обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 51.

Дитрифторацетат (R)-5-(2-(2-(5-((2,2-дифтор-4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспи-ро[5.5]ундекан-9-ил)метил)тиофен-3-ил)этиламино)-1-гидроксиэтил)-8-гидроксииндол-2(1H)-она



а) (9-((4-(2-(трет-Бутилдиметилсилилокси)этил)тиофен-2-ил)метил)-2,2-дифтор-1-окса-4,9-дiazаспи-ро [5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанон

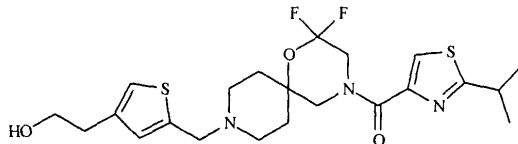


Трифторацетат (2,2-дифтор-1-окса-4,9-дiazаспи-ро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанона (пример 44, стадия b) (0,40 г) добавляли к перемешиваемому раствору смеси 4:1 4-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)-тиофен-2-карбальдегида и 3-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)тиофен-2-карбальдегида (пример 27, стадия b) (0,36 г) и AcOH (0,05 мл) в N-метил-2-пирролидиноне (5 мл). Через 5 мин добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,28 г). Через 16 ч добавляли воду и смесь экстра-

гировали этилацетатом. Этилацетатный слой три раза промывали водой и упаривали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле с элюированием смесью 20:80:5 этилацетат:изогексан:триэтиламин привела к разделению двух изомерных продуктов и получению указанного в подзаголовке соединения в виде смолы. Выход 0,24 г.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$, 90°C) δ 8.11 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.28-4.16 (m, 2H), 4.05-3.95 (m, 2H), 3.78 (t, $J = 6,6$ Гц, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.40-3.31 (m, 1H), 2.71 (t, $J = 6,6$ Гц, 2H), 1.85-1.77 (m, 2H), 1.74-1.64 (m, 2H), 1.39 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H), 0.86 (s, 9H), 0.86 (s, 6H), 4 протона под пиками растворителя.

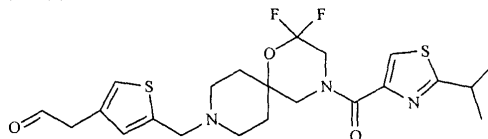
b) (2,2-Дифтор-9-((4-(2-гидроксиэтил)тиофен-2-ил)метил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанон



TBAF (1M в THF, 1,5 мл) добавляли к перемешиваемому раствору (9-((4-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)тиофен-2-ил)метил)-2,2-дифтор-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанона (пример 51, стадия a) (0,30 г) в THF (3 мл). Через 1 ч реакцию смесь упаривали в вакууме до смолы. Очистка хроматографией на силикагеле с элюированием смесью 20:1 этилацетат:триэтиламин дала указанное в подзаголовке соединение в виде смолы. Выход 0,2 г.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 8.19 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.60 (t, $J = 5,3$ Гц, 1H), 4.54-4.39 (m, 1H), 4.20-3.98 (m, 3H), 3.88-3.75 (m, 1H), 3.66-3.53 (m, 5H), 2.65 (t, $J = 7,0$ Гц, 3H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.72-1.60 (m, 2H), 1.36 (d, $J = 6,4$ Гц, 6H). 2 протона скрыты пиками растворителя.

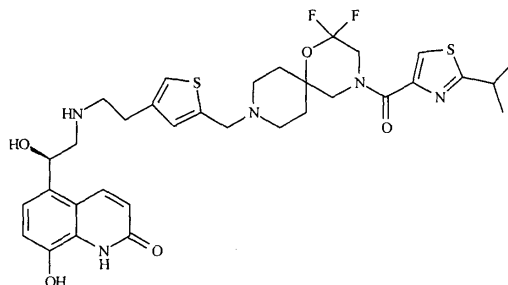
c) 2-(5-((2,2-Дифтор-4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)тиофен-3-ил)ацетальдегид



Периодинан Десса-Мартина (0,20 г) добавляли к перемешиваемому раствору (2,2-дифтор-9-((4-(2-гидроксиэтил)тиофен-2-ил)метил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанона (пример 51, стадия b) (0,15 г) и трифторуксусной кислоты (0,031 мл) в DCM (4 мл). Через 40 мин реакцию смесь обрабатывали водным насыщенным раствором тиосульфата натрия (5 мл), насыщенным раствором бикарбоната натрия (5 мл) и этилацетатом (30 мл). Смесь дважды экстрагировали этилацетатом, объединенные органические вещества промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, добавляли уксусную кислоту (0,08 мл), затем растворитель сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме. Выход 0,19 г. Использовали непосредственно.

m/z 484 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (APCI).

d) Дитрифторацетат (R)-5-(2-(2-(5-((2,2-дифтор-4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)тиофен-3-ил)этиламино)-8-гидроксихинолин-2(1H)-она



(R)-5-(2-Амино-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-он (WO 2004106333) (0,156 г) добавляли к перемешиваемому раствору 2-(5-((2,2-дифтор-4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)тиофен-3-ил)ацетальдегида (пример 51, стадия c) (0,15 г) и уксусной кислоты (0,027 мл) в метаноле (8 мл). Через 5 мин добавляли цианоборгидрид натрия (0,078 г). Через 3 ч реакцию смесь упаривали в вакууме до примерно 3 мл и распределяли между этилацетатом и насыщенным бикарбонатом натрия. Этилацетатный раствор промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Полученную смолу растворяли в THF (2 мл) и добавляли тригидрофторид триэтиламина (0,064 г). Через 16 ч добавляли толуол и раствор упаривали в вакууме. Очистку осуществляли препаративной HPLC (SunfireTM, Градиент: 10-35% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали досуха, подвергали азеотропной перегонке с MeCN, затем растирали с диэтило-

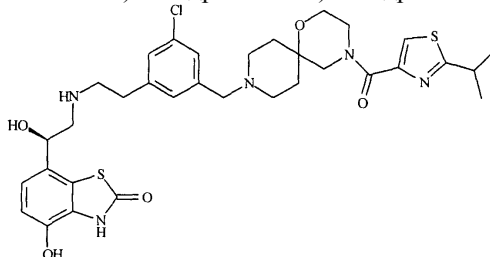
вым эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества. Выход 0,14 г.

m/z 688 (M+H)⁺ (APCI).

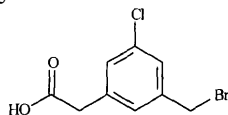
¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO) δ 10.52-10.47 (m, 2H), 8.85-8.70 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.15 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.21-7.12 (m, 1H), 7.15 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 6.99 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6.58 (d, J = 10,6 Гц, 1H), 6.24-6.17 (m, 1H), 5.33 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4.66-4.51 (m, 2H), 3.44-2.91 (m, 10H), 2.15-2.03 (m, 2H), 1.95-1.77 (m, 2H), 1.35 (d, J = 6,9 Гц, 6H). 6 протонов скрыты пиками растворителя.

Пример 52.

Дитрифторацетат (R)-7-(2-(3-хлор-5-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она



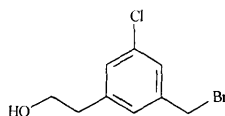
а) 2-(3-(Бромметил)-5-хлорфенил)уксусная кислота



Пероксид бензоила (0,112 г) добавляли к суспензии 2-(3-хлор-5-метилфенил)уксусной кислоты (0,752 г) и N-бромсукцинимид (0,801 г) в DCM (15 мл) и полученную смесь нагревали при 50°C в атмосфере азота в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме для удаления дихлорметана и остаток растворяли в этилацетате (10 мл). Раствор нагревали при 85°C в атмосфере азота в течение 4 ч, затем охлаждали. Раствор промывали три раза водой и один раз рассолом, затем сушили над безводным сульфатом магния и очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, элюируя смесью 1:20:79 уксусная кислота:этилацетат:изогексан, с получением неочищенного указанного в подзаголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества. Выход 0,735 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.33-7.31 (m, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.64 (s, 2H). Один обмениваемый протон не наблюдался.

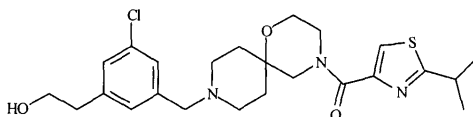
б) 2-(3-(Бромметил)-5-хлорфенил)этанол



Раствор комплекса боран-метилсульфид (2М в THF, 2,8 мл) порциями в течение 5 мин добавляли к раствору 2-(3-(бромметил)-5-хлорфенил)уксусной кислоты (пример 52, стадия а) (0,73 г) в сухом THF (10 мл) при комнатной температуре. Полученный раствор с бурным выделением газа перемешивали в течение 1 ч, затем охлаждали в смеси лед-вода и гасили добавлением порций метанола (3 мл) в течение 5 мин. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 20 мин и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, элюируя 25% этилацетата в изогексане, с получением неочищенного указанного в подзаголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,46 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.29-7.24 (m, 1H), 7.19-7.13 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.87 (t, J = 6,5 Гц, 2H), 2.84 (t, J = 6,4 Гц, 2H). Один обмениваемый протон не наблюдался.

с) (9-(3-Хлор-5-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанол

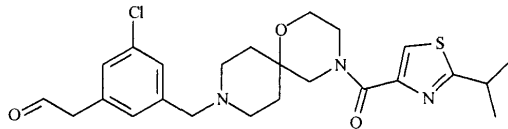


Триэтиламин (0,18 мл) добавляли к суспензии трифторацетата (2-изопропилтиазол-4-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанола (пример 22, стадия б) (0,217 г) и 2-(3-(бромметил)-5-хлорфенил)этанола (пример 52, стадия б) (0,160 г) в ацетонитриле (5 мл) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем раствор очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, элюируя смесью 1:5:94 триэтиламин:метанол:дихлорметан, с получением смолы. Смолу растворяли в дихлорметане и раствор три раза промывали водой, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения в виде

бледно-желтой пены. Выход 0,254 г.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$, 90°C) δ 7.90 (s, 1H), 7.21-6.92 (m, 3H), 4.31 (t, $J = 5,3$ Гц, 1H), 3.79-3.49 (m, 8H), 3.42 (s, 2H), 3.31 (септет, $J = 6,8$ Гц, 1H), 2.71 (t, $J = 6,7$ Гц, 2H), 2.43-2.22 (m, 4H), 1.77-1.65 (m, 2H), 1.60-1.48 (m, 2H), 1.36 (d, $J = 6,9$ Гц, 6H).

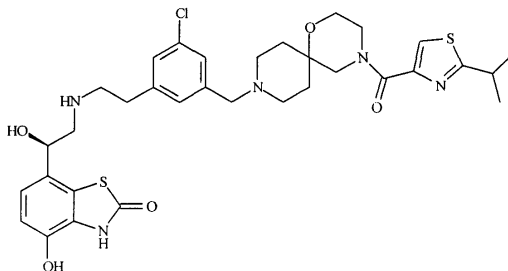
d) 2-(3-Хлор-5-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенил)ацетальдегид



Раствор (9-(3-хлор-5-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанона (пример 52, стадия с) (0,242 г) в DCM (5 мл) охлаждали в смеси в лед-вода, обрабатывали трифторуксусной кислотой (0,059 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Добавляли периодинан Десса-Мартин (0,323 г), затем смесь удаляли из охлаждающей бани и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Раствор разбавляли насыщенным раствором тиосульфата натрия (5 мл), насыщенным раствором бикарбоната натрия (5 мл) и этилацетатом (5 мл) и полученную смесь интенсивно перемешивали в течение 10 мин. Затем смесь дважды экстрагировали этилацетатом, объединенные органические фазы промывали рассолом, подкисляли уксусной кислотой (0,1 мл), сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме с получением неочищенного указанного в подзаголовке соединения в виде желтой пены. Выход 0,297 г.

m/z 476 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (APCI).

e) Дитрифторацетат (R)-7-(2-(3-хлор-5-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фениламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она



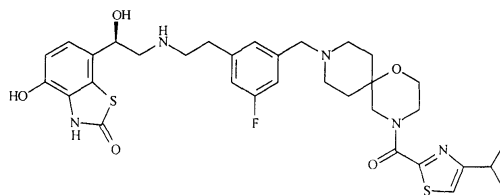
Раствор гидрохлорида (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия d) (0,220 г) в метаноле (3 мл) обрабатывали уксусной кислотой (0,047 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Затем добавляли раствор 2-(3-хлор-5-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенил)ацетальдегида (пример 52, стадия d) (0,296 г) в метаноле (4 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, а потом охлаждали в смеси лед-вода и обрабатывали триацетоксиборгидридом натрия (0,181 г). Смесь перемешивали в смеси лед-вода в течение 10 мин, затем при комнатной температуре в течение 45 мин, а потом охлаждали в смеси лед-вода и обрабатывали дополнительным количеством триацетоксиборгидрида натрия (0,533 г). Затем смесь перемешивали в течение ночи, позволяя ей медленно нагреться до комнатной температуры. На следующее утро смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в смеси метанола (1,5 мл), ацетонитрила (1,5 мл) и воды (1,5 мл) и очищали препаративной HPLC (SunfireTM, Градиент: 5-50% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие продукт, концентрировали в вакууме и три раза совместно упаривали с ацетонитрилом с получением бесцветного остатка. Остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением твердого вещества, которое удаляли фильтрованием, промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме при комнатной температуре с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,092 г.

m/z 686 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (APCI).

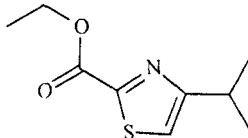
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$, 90°C) δ 7.94 (s, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.44-7.37 (m, 1H), 7.34-7.26 (m, 1H), 6.93 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 6.77 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 4.90 (dd, $J = 7,9, 5,4$ Гц, 1H), 4.26-4.08 (m, 2H), 3.77 - 3.59 (m, 6H), 3.35-3.21 (m, 3H), 3.16-2.91 (m, 8H), 2.06-1.90 (m, 2H), 1.81-1.63 (m, 2H), 1.35 (d, $J = 6,9$ Гц, 6H). Шесть обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 53.

Дитрифторацетат (R)-7-(2-(3-фтор-5-((4-(4-изопропилтиазол-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фениламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она



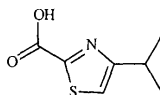
а) Этил-4-изопропилтиазол-2-карбоксилат



1-Бром-3-метилбутан-2-он (3,72 г) в этаноле (15 мл) по каплям в течение 15 мин добавляли к раствору этил-2-амино-2-тиоксоацетата (3 г) в этаноле (120 мл) при кипячении с обратным холодильником. Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Растворитель выпаривали при пониженном давлении до объема 30 мл, этот раствор добавляли к смеси лед/вода (200 мл) и смесь нейтрализовали добавлением по каплям концентрированного водного аммиака '880'. Смесь дважды экстрагировали этилацетатом, объединенные органические вещества промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и при пониженном давлении выпаривали растворитель. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, элюируя 20% этилацетата в изогексане. Чистые фракции упаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 2,2 г.

m/z 200 ($M+H$)⁺ (APCI).

b) 4-Изопропилтиазол-2-карбоновая кислота

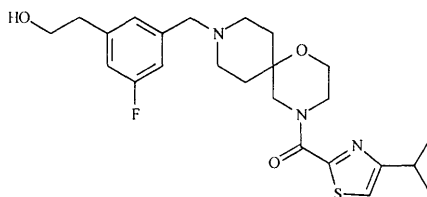


Раствор этил-4-изопропилтиазол-2-карбоксилата (пример 53, стадия а) (2,2 г) в смеси метанола (10 мл) и THF (20 мл) обрабатывали раствором гидроксида лития (0,264 г) в воде (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 24 ч. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении, а оставшуюся водную смесь распределяли между этилацетатом и водой. Водный слой подкисляли 2М соляной кислотой и дважды экстрагировали этилацетатом, объединенные органические вещества промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и при пониженном давлении выпаривали растворитель. Неочищенный продукт растирали с циклогексаном с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,93 г.

m/z 170 ($M-H$)⁻ (APCI).

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO) δ 7.67 (s, 1H), 3.16 - 3.05 (m, 1H), 1.26 (d, 6H). Один обмениваемый протон не наблюдался.

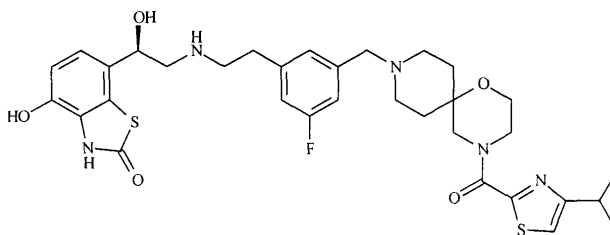
с) (9-(3-Фтор-5-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(4-изопропилтиазол-2-ил)метанол



Раствор 2,2,2-трифтор-1-(9-(3-фтор-5-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)этанола (пример 41, стадия d) (0,21 г) в метаноле (3 мл) добавляли к аммиаку (35%-ный водный раствор, 15 мл), и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Смесь упаривали досуха при пониженном давлении и остаток три раза подвергали азеотропной перегонке с ацетонитрилом. Остаток растворяли в DMF (7 мл) и обрабатывали 4-изопропилтиазол-2-карбоновой кислотой (пример 53, стадия b) (0,089 г), затем триэтиламино (0,290 мл), а потом HATU (0,257 г) и полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Смесь распределяли между этилацетатом и рассолом, органический слой дважды промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и при пониженном давлении выпаривали растворитель с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,325 г.

m/z 462 ($M+H$)⁺ (APCI).

d) Дитрифторацетат (R)-7-(2-(3-фтор-5-((4-(4-изопропилтиазол-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она



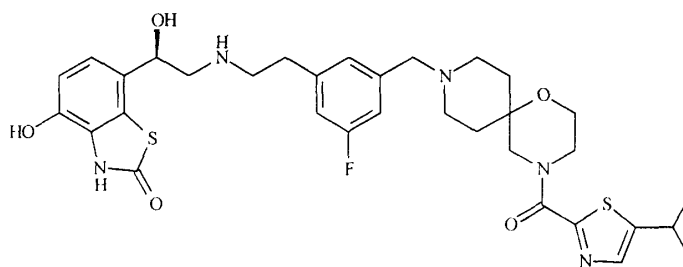
Раствор (9-(3-фтор-5-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(4-изопропилтиазол-2-ил)метанола (пример 53, стадия с) (0,23 г) в DCM (20 мл) обрабатывали трифторуксусной кислотой (0,038 мл), а затем периодином Десса-Мартина (0,275 г) и полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 40 мин. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным раствором тиосульфата натрия (20 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и этилацетатом (30 мл) и интенсивно перемешивали в течение 5 мин. Смесь дважды экстрагировали этилацетатом, объединенные органические вещества промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом натрия и фильтровали. К этому раствору добавляли уксусную кислоту (0,029 мл) и затем при пониженном давлении удаляли растворитель. Остаток растворяли в метаноле (3 мл) и добавляли к раствору гидрохлорида (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия d) (0,196 г) и уксусной кислоты (0,029 мл) в метаноле (15 мл). Смесь охлаждали в ледяной бане и обрабатывали цианоборгидридом натрия (0,063 г). Охлаждающую баню удаляли и смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении до объема 3 мл и добавляли THF (20 мл). Смесь промывали смесью насыщенного рассола (10 мл) и насыщенного раствора бикарбоната натрия (1 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и при пониженном давлении удаляли растворитель. Остаток дважды подвергали азеотропной перегонке с ацетонитрилом. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (Sunfire™, Градиент: 10-40% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие целевое соединение, упаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения. Выход 0,140 г.

m/z 670 (M+H)⁺ (APCI).

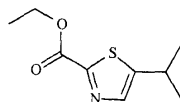
¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 11.27 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.28-7.16 (m, 3H), 6.93 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6.77 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4.95-4.88 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.19-3.82 (m, 4H), 3.80-3.74 (m, 2H), 3.27 (t, J = 7,9 Гц, 2H), 3.19-2.98 (m, 9H), 2.09-1.98 (m, 2H), 1.85-1.73 (m, 2H), 1.27 (d, J = 7,1 Гц, 6H). Пять обменываемых протонов не наблюдались.

Пример 54.

Дитрифторацетат (R)-7-(2-(3-фтор-5-((4-(5-изопропилтиазол-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она



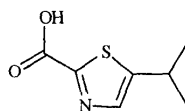
а) Этил-5-изопропилтиазол-2-карбоксилат



Раствор брома (0,162 мл) в смеси DCM (1,2 мл) и диоксана (0,3 мл) медленно по каплям добавляли к охлажденному раствору при 0°C 3-метилбутанала (0,272 г) в смеси DCM (1,6 мл) и диоксана (0,4 мл). Смесь перемешивали при 5°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и в потоке газа азота удаляли растворители. Остаток все еще при 0°C обрабатывали порциями этил-2-амино-2-тиоксоацетата (0,42 г). Полученную смесь нагревали в атмосфере азота от 0 до 70°C в течение периода времени 15 мин. По окончании этого периода времени смесь охлаждали в ледяной бане и обрабатывали этилацетатом и насыщенным раствором бикарбоната натрия, органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и при пониженном давлении удаляли растворитель. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, используя 30% этилацетата в изогексане в качестве растворителя. Чистые фракции упаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,105 г.

m/z 200 (M+H)⁺ (APCI).

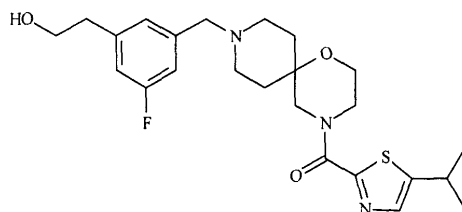
б) 5-Изопропилтиазол-2-карбоновая кислота



Раствор этил-5-изопропилтиазол-2-карбоксилата (пример 54, стадия а) (0,105 г) в метаноле (5 мл) обрабатывали раствором гидроксида лития (0,025 г) в воде (3 мл) и полученную смесь интенсивно перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Метанол выпаривали при пониженном давлении и оставшийся водный раствор разбавляли рассолом (10 мл). Водный слой промывали эфиром, затем охлаждали в ледяной бане и подкисляли добавлением по каплям концентрированной водной соляной кислоты. Смесь дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные этилацетатные слои промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и при пониженном давлении выпаривали растворитель с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,048 г.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 7.84 (s, 1H), 3.34-3.26 (m, 1H), 1.31 (d, $J = 6,9$ Гц, 6H). Один обменываемый протон не наблюдался.

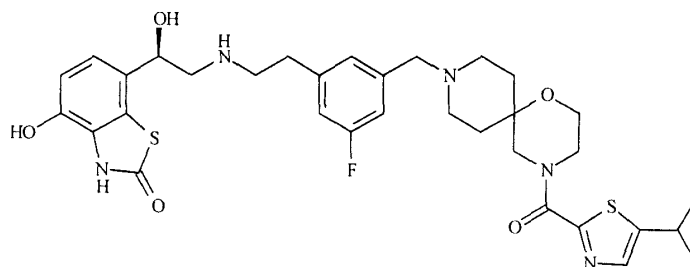
с) (9-(3-Фтор-5-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(5-изопропилтиазол-2-ил)метанол



Раствор 2,2,2-трифтор-1-(9-(3-фтор-5-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)этанона (пример 41, стадия d) (0,113 г) в метаноле (3 мл) добавляли к аммиаку (35%-ный водный раствор, 15 мл) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Смесь упаривали досуха при пониженном давлении и остаток три раза подвергали азеотропной перегонке с ацетонитрилом. Остаток растворяли в DMF (7 мл) и обрабатывали 5-изопропилтиазол-2-карбоновой кислотой (пример 54, стадия b) (0,048 г), затем триэтиламино (0,156 мл), а потом HATU (0,139 г), и полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Смесь распределяли между этилацетатом и рассолом, органический слой дважды промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и при пониженном давлении выпаривали растворитель. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, используя 2,5% метанола в дихлорметане с 1% триэтиламина в качестве растворителя. Чистые фракции упаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 104 мг.

m/z 462 ($\text{M}+\text{H}^+$) (APCI).

d) Дитрифторацетат (R)-7-(2-(3-фтор-5-((4-(5-изопропилтиазол-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она



Раствор (9-(3-фтор-5-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(5-изопропилтиазол-2-ил)метанона (пример 54, стадия с) (0,104 г) в DCM (20 мл) обрабатывали трифторуксусной кислотой (0,017 мл), а затем периодином Десса-Мартина (0,124 г) и полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 40 мин. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным раствором тиосульфата натрия (20 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и этилацетатом (30 мл) и интенсивно перемешивали в течение 5 мин. Смесь дважды экстрагировали этилацетатом, объединенные органические вещества промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом натрия и фильтровали. К этому раствору добавляли уксусную кислоту (0,013 мл) и затем при пониженном давлении удаляли растворитель. Остаток растворяли в метаноле (3 мл) и добавляли к раствору гидрохлорида (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия d) (0,089 г) и уксусной кислоты (0,013 мл) в метаноле (15 мл). Смесь охлаждали в ледяной бане и обрабатывали цианоборгидридом натрия (0,028 г). Охлаждающую баню удаляли и смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении до объема 3 мл и добавляли THF (20 мл). Смесь промывали смесью насыщенного рассола (10 мл) и насыщенного раствора бикарбоната натрия (1 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и при пони-

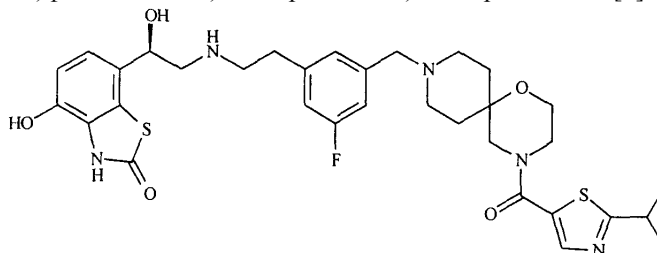
женном давлении удаляли растворитель. Остаток дважды подвергали азеотропной перегонке с ацетонитрилом. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (Sunfire™, Градиент: 10-40% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие целевое соединение, упаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения. Выход 0,045 мг.

m/z 670 (M+H)⁺ (APCI).

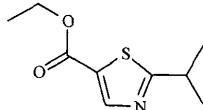
¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 7.67 (s, 1H), 7.28-7.16 (m, 3H), 6.93 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6.77 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 4.94-4.89 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.11-3.79 (m, 4H), 3.78-3.73 (m, 2H), 3.31-3.24 (m, 2H), 3.18-2.99 (m, 9H), 2.06-1.97 (m, 2H), 1.85-1.74 (m, 2H), 1.31 (d, J = 7,0 Гц, 6H). Шесть обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 55.

Дитрифторацетат (R)-7-(2-(3-фтор-5-((4-(2-изопропилтиазол-5-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она



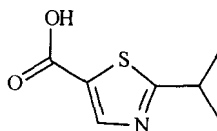
а) Этил-2-изопропилтиазол-5-карбоксилат



Смесь 2-метилпропантиоамида (3,3 г) и этил-2-хлор-3-оксопропаноата (4,82 г) в ацетоне (50 мл) кипятили с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и при пониженном давлении удаляли растворитель. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, используя 12% этилацетата в изогексане в качестве растворителя. Чистые фракции упаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 1,6 г.

m/z 200 (M+H)⁺ (APCI).

б) 2-Изопропилтиазол-5-карбоновая кислота

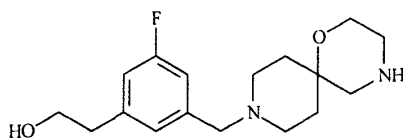


Раствор этил-2-изопропилтиазол-5-карбоксилата (пример 55, стадия а) (0,33 г) в метаноле (6 мл) обрабатывали раствором гидроксида лития (0,079 г) в воде (3 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 20°C. Метанол выпаривали при пониженном давлении и остаток распределяли между эфиром и рассолом. Водный слой подкисляли добавлением по каплям разбавленной соляной кислоты, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и при пониженном давлении выпаривали растворитель с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,185 г.

m/z 172(M+H)⁺ (APCI).

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO) δ 13.38 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 3.35-3.26 (m, 1H), 1.34 (d, J = 6,8 Гц, 6H).

с) 2-(3-(1-Окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-илметил)-5-фторфенил)этанол

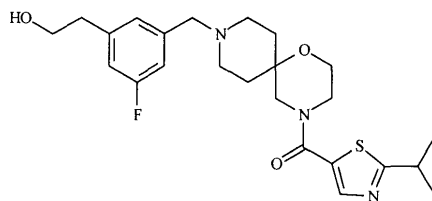


Раствор аммиака '880' (5 мл) добавляли к раствору 2,2,2-трифтор-1-(9-(3-фтор-5-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)этанона (пример 41, стадия d) (2,2 г) в метаноле (25 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 90 мин и растворитель выпаривали. Остаток три раза подвергали азеотропной перегонке с ацетонитрилом и концентрировали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде прозрачной смолы. Выход 1,96 г.

m/z 309 (M+H)⁺ (APCI).

¹H ЯМР (300 МГц, D₆-DMSO) δ 6.97 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.65-3.56 (m, 4H), 3.49-3.39 (m, 2H), 2.85-2.78 (m, 2H), 2.76-2.68 (m, 4H), 2.48-2.39 (m, 2H), 2.32-2.21 (m, 2H), 1.89-1.77 (m, 2H), 1.58-1.44 (m, 2H). Два обмениваемых протона не наблюдались.

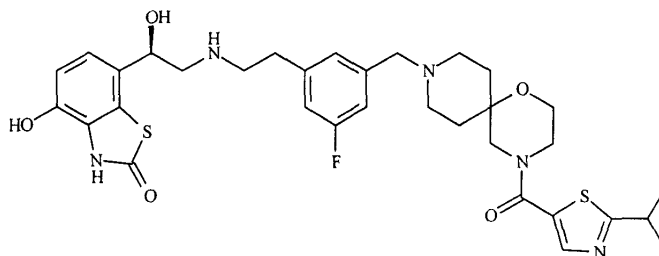
d) (9-(3-Фтор-5-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-5-ил)метанон



Раствор 2-(3-(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-илметил)-5-фторфенил)этанола (пример 55, стадия с) (0,153 г) в DMF (7 мл) обрабатывали триэтиламино (0,208 мл), а затем 2-изопропилтиазол-5-карбоновой кислотой (пример 55, стадия b) (0,085 г). Смесь охлаждали до 0°C и добавляли HATU (0,245 г). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 20°C. Смесь распределяли между этилацетатом и рассолом, органический слой дважды промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и при пониженном давлении выпаривали растворитель. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, используя 2,5% метанола в дихлорметане с 1% триэтиламина в качестве растворителя. Чистые фракции упаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,130 г.

m/z 462 (M+H)⁺ (APCI).

e) Дитрифторацетат (R)-7-(2-(3-фтор-5-((4-(2-изопропилтиазол-5-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она



Раствор (9-(3-фтор-5-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-5-ил)метанола (пример 55, стадия d) (0,13 г) в DCM (20 мл) обрабатывали трифторуксусной кислотой (0,022 мл), а затем периодином Десса-Мартина (0,155 г) и полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 40 мин. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным раствором тиосульфата натрия (20 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и этилацетатом (30 мл) и интенсивно перемешивали в течение 5 мин. Смесь дважды экстрагировали этилацетатом, объединенные органические вещества промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом натрия и фильтровали. К этому раствору добавляли уксусную кислоту (0,016 мл) и затем при пониженном давлении удаляли растворитель. Остаток растворяли в метаноле (3 мл) и добавляли к раствору гидрохлорида (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия d) (0,111 г) и уксусной кислоты (0,016 мл) в метаноле (15 мл). Смесь охлаждали в ледяной бане и обрабатывали цианоборгидридом натрия (0,035 г). Охлаждающую баню удаляли и смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении до объема 3 мл и добавляли THF (20 мл). Смесь промывали смесью насыщенного рассола (10 мл) и насыщенного раствора бикарбоната натрия (1 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и при пониженном давлении удаляли растворитель. Остаток дважды подвергали азеотропной перегонке с ацетонитрилом. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (Sunfire™, Градиент: 10-40% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие целевое соединение, упаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения. Выход 0,1 г.

m/z 670 (M+H)⁺ (APCI).

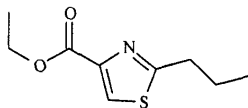
¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 11.27 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.30-7.18 (m, 3H), 6.93 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6.77 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4.95-4.89 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.75-3.70 (m, 2H), 3.68-3.63 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.33-3.24 (m, 3H), 3.22-3.00 (m, 8H), 2.07-1.98 (m, 2H), 1.84-1.72 (m, 2H), 1.35 (d, J = 6,9 Гц, 6H). Пять обменываемых протонов не наблюдались.

Пример 56.

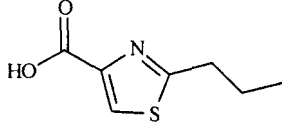
Дитрифторацетат (R)-7-(2-(3-фтор-5-((4-(2-пропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она

CCCC(=O)N[C@@H](CS)C(=O)OCC

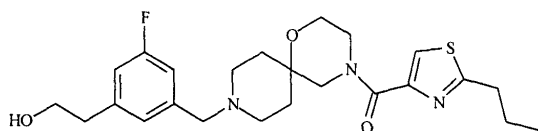
б) Этил-2-пропилтиазол-4-карбоксилат



с) 2-Пропилтиазол-4-карбоновая кислота



- 136 -

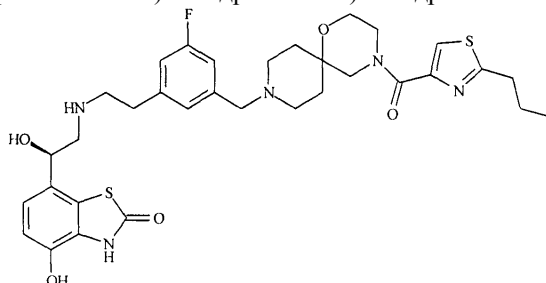


Гексафторфосфат О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (0,25 г) добавляли к раствору 2-(3-(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-илметил)-5-фторфенил)этанола (пример 55, стадия с) (0,16 г), 2-пропилтиазол-4-карбоновой кислоты (пример 56, стадия с) (0,09 г) и триэтиламина (0,29 мл) в DMF (7 мл) и полученный желтый раствор перемешивали в течение 30 мин. Смесь распределяли между этилацетатом (100 мл) и рассолом (100 мл). Органическую фазу отделяли, промывали рассолом (2 × 100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель выпаривали. Полученную смолу очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 47,5:47,5:5 изогексан:этилацетат:триэтиламин до 95:5 этилацетат:триэтиламин. Фракции, содержащие продукт, объединяли, добавляли толуол (200 мл) и смесь упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде прозрачной смолы. Выход 0,14 г.

m/z 462 (M+H)⁺ (APCI).

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 7.89 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.31 (t, J = 4,7 Гц, 1H), 3.69-3.59 (m, 8H), 3.44 (s, 2H), 2.98 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 2.72 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 2.43-2.28 (m, 4H), 1.82-1.66 (m, 4H), 1.59-1.50 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7,3 Гц, 3H).

е) Дитрифторацетат (R)-7-(2-(3-фтор-5-((4-(2-пропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она



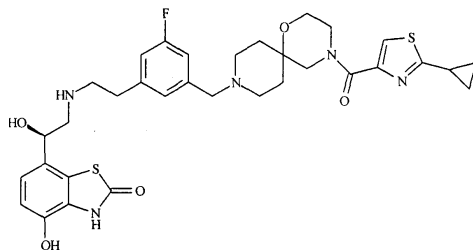
TFA (0,023 мл) добавляли к (9-(3-фтор-5-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-пропилтиазол-4-ил)метанону (пример 56, стадия d) (0,14 г) в DCM (5 мл) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 5 мин, затем добавляли периодинан Десса-Мартина (0,19 г). Полученный желтый раствор оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли смесь насыщенного раствора тиосульфата натрия (5 мл), насыщенного раствора бикарбоната натрия (5 мл) и этилацетата (20 мл) и полученную смесь интенсивно перемешивали в течение 10 мин. Водную фазу отделяли и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенные органические растворы промывали рассолом (20 мл), подкисляли несколькими каплями уксусной кислоты, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Остаток растворяли в метаноле (5 мл), затем добавляли уксусную кислоту (0,017 мл) и гидрохлорид (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия d) (0,12 г) и смесь перемешивали в течение 5 мин, а потом охлаждали в ледяной бане. Затем добавляли цианоборгидрид натрия (0,029 г), смесь оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение ночи. Растворитель выпаривали в вакууме. Очистку осуществляли хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 94,5:5:0,5 до 89:10:1 BSM:метанол:водный аммиак '880'. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали в вакууме. Дополнительную очистку осуществляли препаративной HPLC (Sunfire™, Градиент: 5-30% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие продукт, объединяли, упаривали в вакууме и остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,077 г.

m/z 670 (M+H)⁺ (APCI).

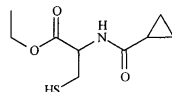
¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 11.27 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.29-7.15 (m, 3H), 6.93 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6.77 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 4.95-4.88 (m, 1H), 4.28-4.21 (m, 2H), 3.73-3.61 (m, 6H), 3.27 (t, J = 7,9 Гц, 2H), 3.16-2.93 (m, 10H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.83-1.70 (m, 4H), 0.96 (t, J = 7,3 Гц, 3H). Пять обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 57.

Дитрифторацетат (R)-7-(2-(3-((4-(2-циклопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-5-фторфенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она



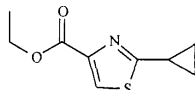
а) Этил-2-(циклопропанкарбоксамидо)-3-меркаптопропаноат



Циклопропанкарбонилхлорид (3,1 мл) добавляли к суспензии триэтиламина (4,68 мл) и гидрохлорида этил-2-амино-3-меркаптопропаноата (5,2 г) в DCM (200 мл) при 0°C. Полученную смесь оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение ночи. Реакцию гасили этанолом и растворитель выпаривали. Остаток суспендировали в этилацетате (200 мл) и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (2 × 150 мл), водным раствором HCl (2M, 2 × 150 мл) и рассолом (150 мл), затем сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Полученное белое твердое вещество очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 4:1 изогексан:этилацетат, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 5 г.

¹H ЯМР (300 МГц, D₆-DMSO) δ 8.51 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 4.44 (td, J = 7,5, 5,3 Гц, 1H), 4.17-4.05 (m, 2H), 2.91-2.67 (m, 2H), 2.53-2.52 (m, 1H), 1.78-1.60 (m, 1H), 1.19 (t, J = 6,8 Гц, 3H), 0.71-0.66 (m, 4H).

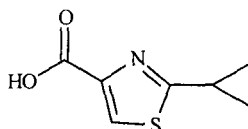
б) Этил-2-циклопропилтиазол-4-карбоксилат



Раствор этил-2-(циклопропанкарбоксамидо)-3-меркаптопропаноата (пример 57, стадия а) (5 г) и п-толуолсульфоновой кислоты (0,875 г) в толуоле (100 мл) кипятили с обратным холодильником в условиях Дина-Старка в течение ночи. Реакционную смесь оставляли охлаждаться, и толуольный раствор промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (3 × 100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Полученную коричневую смолу перерастворяли в ацетонитриле (100 мл). Добавляли диоксид марганца (40 г) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через целит, и набивку фильтра промывали MeCN (3 × 100 мл). Объединенные фильтрат и промывки упаривали, и остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 9:1 до 4:1 изогексан:этилацетат. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде прозрачного масла. Выход 0,15 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.94 (s, 1H), 4.40 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 2.45-2.37 (m, 1H), 1.39 (t, J = 7,2 Гц, 3H), 1.20-1.04 (m, 4H).

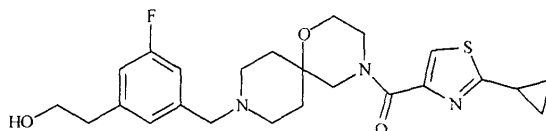
в) 2-Циклопропилтиазол-4-карбоновая кислота



Моногидрат гидроксида лития (0,13 г) добавляли к раствору этил-2-циклопропилтиазол-4-карбоксилата (пример 57, стадия б) (0,15 г) в смеси THF (8 мл) и воды (2 мл) и полученную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь подкисляли водной HCl (2M, 3 мл), и растворитель выпаривали. Остаток распределяли между рассолом (20 мл) и этилацетатом (30 мл). Слои разделяли, и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 × 30 мл). Объединенные органические растворы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества. Выход 0,12 г.

¹H ЯМР (300 МГц, D₆-DMSO) δ 12.88 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 2.48-2.37 (m, 1H), 1.18-1.09 (m, 2H), 1.01-0.94 (m, 2H).

д) (2-Циклопропилтиазол-4-ил)(9-(3-фтор-5-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанон

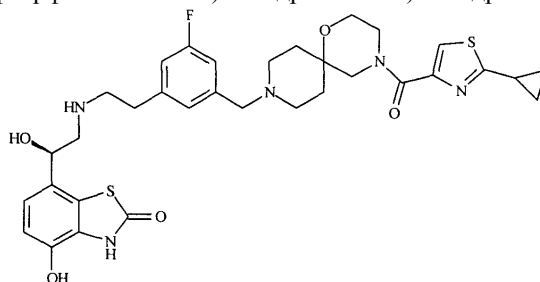


Гексафторфосфат О-(7-азабензотриазол-1-ил)N,N,N',N'-тетраметилурония (0,34 г) добавляли к раствору 2-(3-(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-илметил)-5-фторфенил)этанола (пример 55, стадия с) (0,21 г), 2-циклопропилтиазол-4-карбоновой кислоты (пример 57, стадия с) (0,12 г) и триэтиламина (0,38 мл) в DMF (7 мл) и полученный желтый раствор перемешивали в течение 30 мин. Смесь распределяли между этилацетатом и рассолом (100 мл), органический слой промывали рассолом (2 × 100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и растворитель выпаривали. Полученную смолу очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 47,5:47,5:5 изогексан:этилацетат:триэтиламин до 95:5 этилацетат:триэтиламин. Фракции, содержащие продукт, объединяли, добавляли толуол (200 мл), и при пониженном давлении выпаривали растворитель с получением указанного в подзаголовке соединения в виде прозрачной смолы. Выход 0,15 г.

m/z 460 (M+H)⁺ (APCI).

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 7.79 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.67-3.56 (m, 8H), 3.44 (s, 2H), 2.72 (t, J = 6,7 Гц, 2H), 2.46-2.30 (m, 5H), 1.75-1.66 (m, 2H), 1.58-1.47 (m, 2H), 1.17-1.10 (m, 2H), 1.01-0.94 (m, 2H).

е) Дитрифторацетат (R)-7-(2-(3-((4-(2-циклопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-5-фторфениламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она



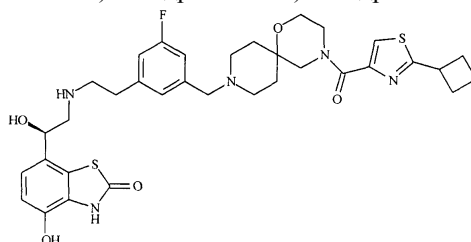
Трифторуксусную кислоту (0,025 мл) добавляли к (2-циклопропилтиазол-4-ил)(9-(3-фтор-5-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанолу (пример 57, стадия d) (0,15 г) в DCM (5 мл) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 5 мин, затем добавляли периодинан Десса-Мартина (0,21 г). Полученный желтый раствор оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли смесь насыщенного раствора тиосульфата натрия (5 мл), насыщенного раствора бикарбоната натрия (5 мл) и этилацетата (20 мл) и полученную смесь интенсивно перемешивали в течение 10 мин. Водную фазу отделяли и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенные органические растворы промывали рассолом (20 мл), подкисляли несколькими каплями уксусной кислоты, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Остаток растворяли в метаноле (5 мл), затем добавляли уксусную кислоту (0,019 мл) и гидрохлорид (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия d) (0,13 г), и смесь перемешивали в течение 5 мин, а потом охлаждали в ледяной бане. Затем добавляли цианоборгидрид натрия (0,031 г), смесь оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение ночи. Растворитель выпаривали в вакууме. Очистку осуществляли хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 94,5:5:0,5 до 89:10:1 DCM:метанол:водный аммиак '880'. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали в вакууме. Дополнительную очистку осуществляли препаративной HPLC (Sunfire™, Градиент: 5-30% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие продукт, объединяли, упаривали в вакууме, и остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,085 г.

m/z 668 (M+H)⁺ (APCI).

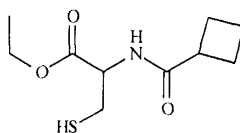
¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 7.81 (s, 1H), 7.28-7.16 (m, 3H), 6.93 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6.77 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4.97-4.86 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.72-3.58 (m, 6H), 3.31-2.99 (m, 10H), 2.06-1.92 (m, 2H), 1.82-1.68 (m, 2H), 1.19-0.90 (m, 4H). Один протон скрыт DMSO, шесть обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 58.

Дитрифторацетат (R)-7-(2-(3-((4-(2-циклобутилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-5-фторфениламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она



а) Этил-2-(циклобутанкарбоксамидо)-3-меркаптопропаноат

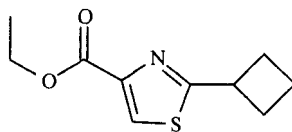


Триэтиламин (15 мл) добавляли к суспензии циклобутанкарбоновой кислоты (2,57 мл) и гидрохлорида этил-2-амино-3-меркаптопропаноата (5 г) в DMF (40 мл). Полученную смесь охлаждали в ледяной бане и по каплям добавляли раствор ТЗР (1,57М в THF, 20,6 мл). Полученную смесь оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали DCM (2 × 100 мл). Объединенные органические растворы промывали рассолом (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Полученное белое твердое вещество очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 4:1 до 1:1 изогексан:этилацетат. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде прозрачного масла. Выход 3,20 г.

m/z 230 (M-H)⁺ (APCI).

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO) δ 8.05 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 4.41-4.32 (m, 1H), 4.14-4.05 (m, 2H), 2.89-2.68 (m, 2H), 2.21-1.70 (m, 7H), 1.18 (t, J = 7,1 Гц, 3H). Один обмениваемый протон не наблюдался.

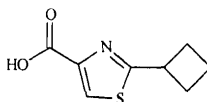
b) Этил-2-циклобутилтиазол-4-карбоксилат



Раствор HCl (4М в 1,4-диоксане, 3,46 мл) добавляли к раствору этил-2-(циклобутанкарбоксамидо)-3-меркаптопропаноата (пример 58, стадия a) (3,2 г) в этаноле (20 мл) и полученную смесь перемешивали в течение ночи. Растворитель выпаривали и остаток дважды подвергали азеотропной перегонке с толуолом. Остаток перерастворяли в ацетонитриле (50 мл), добавляли диоксид марганца (12 г) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через набивку из целита, которую затем промывали MeCN (3 × 100 мл). Объединенные фильтрат и промывки упаривали, и остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 9:1 изогексан:этилацетат. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде прозрачного масла. Выход 0,48 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.06 (s, 1H), 4.42 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 4.00-3.89 (m, 1H), 2.56-2.45 (m, 2H), 2.41-2.29 (m, 2H), 2.16-1.90 (m, 2H), 1.40 (t, J = 7,0 Гц, 3H).

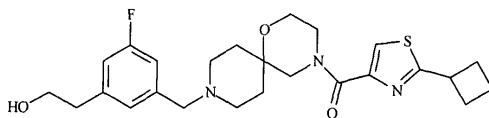
c) 2-Циклобутилтиазол-4-карбоновая кислота



Моногидрат гидроксида лития (0,38 г) добавляли к раствору этил-2-циклобутилтиазол-4-карбоксилата (пример 58, стадия b) (0,48 г) в смеси THF (8 мл) и воды (2 мл). Полученную суспензию перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь подкисляли водным раствором HCl (2М, 5 мл) и упаривали досуха. Остаток распределяли между рассолом (5 мл) и этилацетатом (20 мл). Слои разделяли, и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Объединенные органические растворы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,38 г.

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO) δ 12.91 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 3.94-3.83 (m, 1H), 2.46-2.35 (m, 2H), 2.32-2.21 (m, 2H), 2.09-1.97 (m, 1H), 1.94-1.81 (m, 1H).

d) (2-Циклобутилтиазол-4-ил)(9-(3-фтор-5-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанол

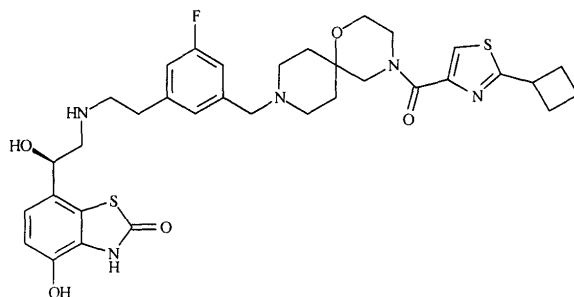


Гексафторфосфат О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (0,32 г) добавляли к раствору 2-(3-(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-илметил)-5-фторфенил)этанола (пример 55, стадия c) (0,2 г), 2-циклобутилтиазол-4-карбоновой кислоты (пример 58, стадия c) (0,12 г) и триэтиламина (0,36 мл) в DMF (7 мл) и полученный желтый раствор перемешивали в течение 30 мин. Смесью распределяли между этилацетатом и рассолом (100 мл) и слои разделяли. Органическую фазу промывали рассолом (2 × 100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель выпаривали. Полученную смолу очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 47,5:47,5:5 изогексан:этилацетат:триэтиламин до 95:5 этилацетат:триэтиламин. Фракции, содержащие продукт, объединя-

ли, добавляли толуол (200 мл) и растворитель выпаривали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде прозрачного масла. Выход 0,18 г.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$, 90°C) δ 7.91 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.36-4.25 (m, 1H), 3.87 (q, $J = 8,3$ Гц, 1H), 3.70-3.57 (m, 8H), 3.43 (s, 2H), 2.72 (t, $J = 6,7$ Гц, 2H), 2.46-2.26 (m, 8H), 2.11-1.91 (m, 2H), 1.76-1.66 (m, 2H), 1.60-1.51 (m, 2H).

е) Дитрифторацетат (R)-7-(2-(3-((4-(2-циклобутилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дизаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-5-фторфенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она



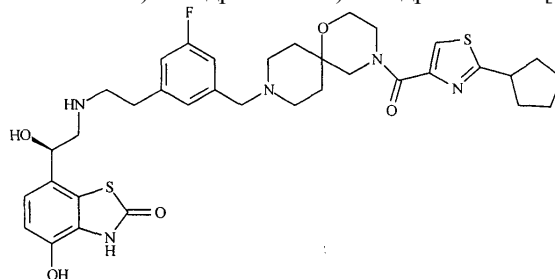
TFA (0,026 мл) добавляли к раствору (2-циклобутилтиазол-4-ил)(9-(3-фтор-5-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дизаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона (пример 58, стадия d) (0,16 г) в DCM (5 мл) при 0°C . Смесь перемешивали в течение 5 мин, затем добавляли периодинан Десса-Мартина (0,22 г). Полученный желтый раствор оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли смесь насыщенного раствора тиосульфата натрия (5 мл), насыщенного раствора бикарбоната натрия (5 мл) и этилацетата (20 мл) и полученную смесь интенсивно перемешивали в течение 10 мин. Водную фазу отделяли и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенные органические растворы промывали рассолом (20 мл), подкисляли несколькими каплями уксусной кислоты, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Остаток растворяли в метаноле (5 мл), затем добавляли уксусную кислоту (0,019 мл) и гидрохлорид (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия d) (0,13 г) и смесь перемешивали в течение 5 мин, а потом охлаждали в ледяной бане. Затем добавляли цианоборгидрид натрия (0,032 г), смесь оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение ночи. Растворитель выпаривали в вакууме. Очистку осуществляли хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 94,5:5:0,5 до 89:10:1 DCM:метанол:водный аммиак '880'. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали в вакууме. Дополнительную очистку осуществляли препаративной HPLC (Sunfire™, Градиент: 5-30% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие продукт, объединяли, упаривали в вакууме и остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,12 г.

m/z 682 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (APCI).

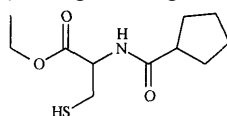
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$, 90°C) δ 11.26 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.30-7.17 (m, 3H), 6.93 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 6.78 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 4.99-4.89 (m, 1H), 4.35-4.25 (m, 2H), 3.93-3.81 (m, 1H), 3.75-3.62 (m, 6H), 3.32-2.99 (m, 10H), 2.47-2.39 (m, 2H), 2.31-2.20 (m, 2H), 2.10-1.72 (m, 6H). Пять обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 59.

Дитрифторацетат (R)-7-(2-(3-((4-(2-циклопентилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дизаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-5-фторфенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она



а) Этил-2-(циклопентанкарбоксамидо)-3-меркаптопропаноат

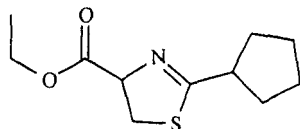


CDI (8,5 г) добавляли к раствору циклопентанкарбоновой кислоты (5,2 мл) в DMF (40 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч и охлаждали в ледяной бане. Добавляли гидрохлорид этил-2-

амино-3-меркаптопропаноата (8,88 г), а затем триэтиламин (10 мл). Полученную смесь оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали DCM (2×100 мл). Объединенные органические растворы промывали рассолом (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Полученное твердое вещество очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 4:1 до 1:1 изогексан:этилацетат. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 7,7 г.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 8.15 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 4.41-4.34 (m, 1H), 4.14-4.05 (m, 2H), 2.89-2.61 (m, 3H), 1.81-1.45 (m, 9H), 1.18 (t, $J = 7,0$ Гц, 3H).

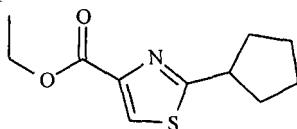
b) Этил-2-циклопентил-4,5-дигидротиазол-4-карбоксилат



Моногидрат *p*-толуолсульфоновой кислоты (0,78 г) добавляли к раствору этил-2-(циклопентанкарбоксамидо)-3-меркаптопропаноата (пример 59, стадия а) (5 г) в толуоле (40 мл). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в условиях Дина-Старка в течение 6 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться, затем толуольный раствор промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и растворитель выпаривали. Остаток подвергали азеотропной перегонке с толуолом. Полученно белое твердое вещество очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 9:1 изогексан:этилацетат. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде прозрачного масла. Выход 3,2 г.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 5.08-4.99 (m, 1H), 4.26 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3.56-3.44 (m, 2H), 3.08-2.99 (m, 1H), 2.03-1.93 (m, 2H), 1.83-1.70 (m, 4H), 1.64-1.59 (m, 2H), 1.31 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).

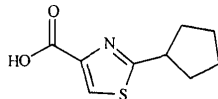
с) Этил-2-циклопентилтиазол-4-карбоксилат



Диоксид марганца (24 г) добавляли к раствору этил-2-циклопентил-4,5-дигидротиазол-4-карбоксилата (пример 59, стадия b) (3,2 г) в ацетонитриле (100 мл) и полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь оставляли охлаждаться и фильтровали через набивку из целита. Набивку фильтра промывали ацетонитрилом (2×100 мл) и объединенные фильтрат и промывки упаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 9:1 изогексан:этилацетат. Фракции, содержащие продукт, объединяли, упаривали и перерастворяли в этаноле (20 мл). Добавляли суспензию палладия на углеороде (5%, 0,66 г) в воде (0,5 мл) и полученную суспензию перемешивали в атмосфере водорода под давлением 5 бар (500 кПа) в течение 2 ч. Смесь фильтровали через набивку из целита, которую промывали этанолом (3×50 мл). Объединенные фильтрат и промывки упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде прозрачного масла. Выход 0,9 г.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.04 (s, 1H), 4.41 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3.60-3.48 (m, 1H), 2.29-2.18 (m, 2H), 1.89-1.67 (m, 6H), 1.40 (t, $J = 7,0$ Гц, 3H).

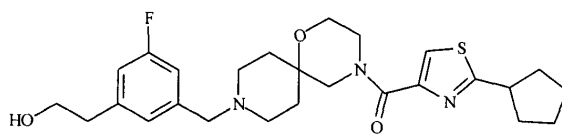
d) 2-Циклопентилтиазол-4-карбоновая кислота



Моногидрат гидроксида лития (0,67 г) добавляли к раствору этил-2-циклопентилтиазол-4-карбоксилата (пример 59, стадия c) (0,9 г) в смеси THF (40 мл) и воды (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь подкисляли водным раствором HCl (2M, 10 мл) и растворитель выпаривали. Остаток распределяли между рассолом (50 мл) и этилацетатом (50 мл) и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические растворы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества. Выход 0,77 г.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 12.89 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 3.51-3.41 (m, 1H), 2.17-2.07 (m, 2H), 1.82-1.59 (m, 6H).

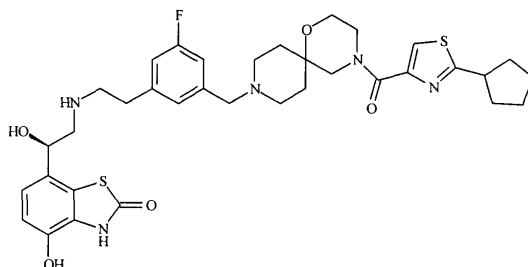
е) (2-Циклопентилтиазол-4-ил)(9-(3-фтор-5-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанон



Гексафторфосфат О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (0,33 г) добавляли к раствору 2-(3-(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-илметил)-5-фторфенил)этанола (пример 55, стадия с) (0,21 г), 2-циклопентилтиазол-4-карбоновой кислоты (пример 59, стадия d) (0,13 г) и триэтиламина (0,38 мл) в DMF (7 мл) и полученный желтый раствор перемешивали в течение 30 мин. Смесь распределяли между этилацетатом и рассолом (100 мл), органическую фазу промывали рассолом (2 × 100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель выпаривали. Полученную смолу очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 47,5:47,5:5 изогексан:этилацетат:триэтиламин до 95:5 этилацетат:триэтиламин. Фракции, содержащие продукт, объединяли, добавляли толуол (200 мл), и при пониженном давлении выпаривали растворитель с получением указанного в подзаголовке соединения в виде прозрачной смолы. Выход 0,19 г.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$, 90°C) δ 7.89 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.30 (t, J = 5,1 Гц, 1H), 3.69-3.61 (m, 8H), 3.43 (s, 2H), 2.76-2.69 (m, 3H), 2.42-2.28 (m, 4H), 2.18-2.06 (m, 2H), 1.86-1.64 (m, 8H), 1.60-1.49 (m, 2H).

f) Дитрифторацетат (R)-7-(2-(3-((4-(2-циклопентилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-5-фторфениламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она



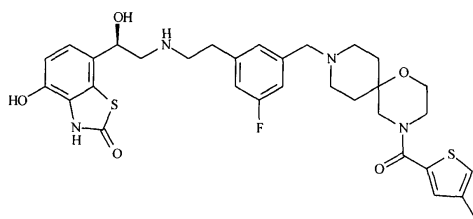
Трифторуксусную кислоту (0,028 мл) добавляли к раствору (2-циклопентилтиазол-4-ил)(9-(3-фтор-5-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона (пример 59, стадия e) (0,18 г) в DCM (5 мл) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 5 мин, затем добавляли периодинан Десса-Мартина (0,23 г). Полученный желтый раствор оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли смесь насыщенного раствора тиосульфата натрия (5 мл), насыщенного раствора бикарбоната натрия (5 мл) и этилацетата (20 мл) и полученную смесь интенсивно перемешивали в течение 10 мин. Водную фазу отделяли и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенные органические растворы промывали рассолом (20 мл), подкисляли несколькими каплями уксусной кислоты, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Остаток растворяли в метаноле (5 мл), затем добавляли уксусную кислоту (0,021 мл) и гидрохлорид (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия d) (0,14 г) и смесь перемешивали в течение 5 мин, а потом охлаждали в ледяной бане. Затем добавляли цианоборгидрид натрия (0,034 г), смесь оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение ночи. Растворитель выпаривали в вакууме. Очистку осуществляли хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 94,5:5:0,5 до 89:10:1 DCM:метанол:водный аммиак '880'. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали в вакууме. Дополнительную очистку осуществляли препаративной HPLC (Sunfire™, Градиент: 5-30% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие продукт, объединяли, упаривали в вакууме и остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,7 г.

m/z 696 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (APCI).

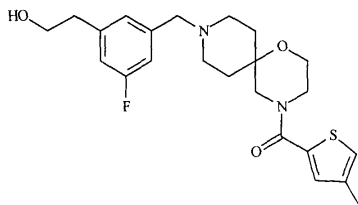
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$, 90°C) δ 7.92 (s, 1H), 7.28-7.15 (m, 3H), 6.93 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6.77 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4.97-4.86 (m, 1H), 4.30-4.20 (m, 2H), 3.74-3.58 (m, 6H), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.27 (t, J = 7,9 Гц, 2H), 3.19-2.96 (m, 8H), 2.18-1.93 (m, 4H), 1.84-1.59 (m, 8H). Шесть обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 60.

Дитрифторацетат (R)-7-(2-(3-фтор-5-((4-(4-метилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фениламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она



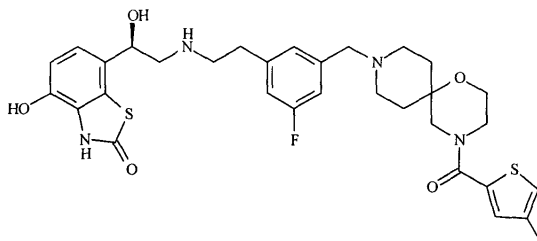
а) (9-(3-Фтор-5-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(4-метилтиофен-2-ил)метанон



Раствор 2,2,2-трифтор-1-(9-(3-фтор-5-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)этанона (пример 41, стадия d) (0,17 г) в метаноле (3 мл) добавляли к аммиаку (35%-ный водный раствор, 15 мл) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Смесь упаривали досуха при пониженном давлении и остаток три раза подвергали азеотропной перегонке с ацетонитрилом. Остаток растворяли в DMF (6 мл) и обрабатывали 4-метилтиофен-2-карбоновой кислотой (0,060 г), затем триэтиламин (0,176 мл), а потом HATU (0,208 г) и полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Смесь распределяли между этилацетатом и рассолом, органический слой дважды промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и при пониженном давлении выпаривали растворитель. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, используя 2,5% метанола в дихлорметане с 1% триэтиламина в качестве растворителя. Чистые фракции упаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,120 г.

m/z 433 ($M+H$)⁺ (APCI).

б) Дитрифторацетат (R)-7-(2-(3-фтор-5-((4-(4-метилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она



Раствор (9-(3-фтор-5-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(4-метилтиофен-2-ил)метанона (пример 60, стадия а) (0,120 г) в DCM (20 мл) обрабатывали трифторуксусной кислотой (0,021 мл), а затем периодианом Десса-Мартина (0,153 г) и полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 40 мин. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным раствором тиосульфата натрия (20 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и этилацетатом (30 мл) и интенсивно перемешивали в течение 5 мин. Смесь дважды экстрагировали этилацетатом, объединенные органические вещества промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом натрия и фильтровали. К этому раствору добавляли уксусную кислоту (0,016 мл) и затем при пониженном давлении удаляли растворитель. Остаток растворяли в метаноле (3 мл) и добавляли к раствору гидрохлорида (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия d) (0,109 г) и уксусной кислоты (0,016 мл) в метаноле (15 мл). Смесь охлаждали в ледяной бане и обрабатывали цианоборгидридом натрия (0,035 г). Охлаждающую баню удаляли и смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении до объема 3 мл и добавляли THF (20 мл). Смесь промывали смесью насыщенного рассола (10 мл) и насыщенного раствора бикарбоната натрия (1 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и при пониженном давлении удаляли растворитель. Остаток дважды подвергали азеотропной перегонке с ацетонитрилом. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (Sunfire™, Градиент: 10-40% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие целевое соединение, упаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения. Выход 0,075 г.

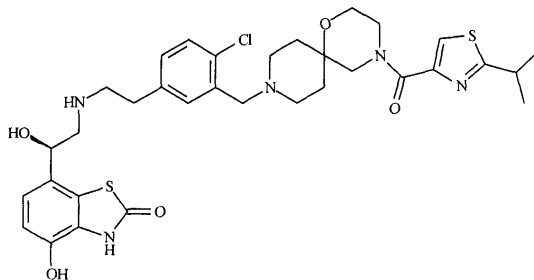
m/z 641 ($M+H$)⁺ (APCI).

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 7.30-7.17 (m, 5H), 6.93 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6.77 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 4.94-4.89 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.73-3.69 (m, 2H), 3.67-3.63 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.27 (t, J = 7,9 Гц, 2H), 3.19-2.99 (m, 8H), 2.22 (s, 3H), 2.05-1.97 (m, 2H), 1.82-1.71 (m, 2H). Шесть обмениваемых протонов не

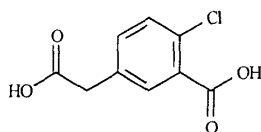
наблюдались.

Пример 61.

Дитрифторацетат (R)-7-(2-(4-хлор-3-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспи-ро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она



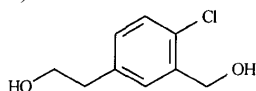
а) 5-(Карбоксиметил)-2-хлорбензойная кислота



Гидроксид калия (0,969 г) в воде (10 мл) добавляли к раствору 2-хлор-5-(цианометил)бензойной кислоты (1,25 г) в этаноле (10 мл) и полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2,25 ч, затем оставляли охлаждаться. Смесь концентрировали в вакууме для удаления этанола, а затем разбавляли водой и дважды промывали этилацетатом. Органические фазы отбрасывали, тогда как водную фазу подкисляли концентрированной соляной кислотой до pH 1 и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения в виде коричневой смолы. Выход 1,38 г.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 12.93 (br s, 2H), 7.69 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7.48 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7.42 (dd, $J = 8,3, 2,2$ Гц, 1H), 3.66 (s, 2H).

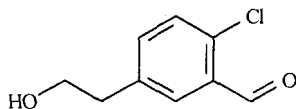
б) 2-(4-Хлор-3-(гидроксиметил)фенил)этанол



Раствор комплекса боран-метилсульфид (2М в THF, 6,50 мл) порциями в течение 5 мин добавляли к раствору 5-(карбоксиметил)-2-хлорбензойной кислоты (пример 61, стадия а) (1,37 г) в сухом THF (20 мл) при комнатной температуре. Полученный раствор с бурным выделением газа перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч, затем нагревали до образования флегмы в течение 1 ч. Охлажденную смесь гасили добавлением порций метанола (5 мл) в течение 5 мин. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, элюируя 5% метанола в дихлорметане, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде бесцветного масла. Выход 0,933 г.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.36 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7.30 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7.11 (dd, $J = 8,1, 2,2$ Гц, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.87 (t, $J = 6,5$ Гц, 2H), 2.86 (t, $J = 6,5$ Гц, 2H). Два обмениваемых протона не наблюдались.

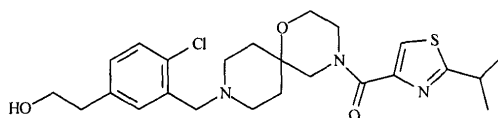
с) 2-Хлор-5-(2-гидроксиэтил)бензальдегид



Диоксид марганца (IV) (1,00 г) добавляли к раствору 2-(4-хлор-3-(гидроксиметил)фенил)этанола (пример 61, стадия б) (0,200 г) в DCM (5 мл) и полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь фильтровали через целит, хорошо промывая остаток DCM. Фильтрат и промывки концентрировали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения в виде бесцветного масла. Выход 0,197 г.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10.47 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7.42 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7.41 (s, 1H), 3.89 (br t, $J = 5,9$ Гц, 2H), 2.90 (t, $J = 6,4$ Гц, 2H), 1.42 (br s, 1H).

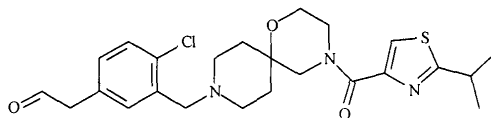
д) (9-(2-Хлор-5-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспи-ро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанол



Раствор трифторацетата (2-изопропилтиазол-4-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона (пример 22, стадия b) (0,294 г) в NMP (2 мл) обрабатывали уксусной кислотой (0,039 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Затем добавляли раствор 2-хлор-5-(2-гидроксиэтил)бензальдегида (пример 61, стадия c) (0,189 г) в NMP (3 мл), полученный раствор перемешивали в течение 1 ч и затем обрабатывали триацетоксигоргидридом натрия (0,217 г). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем вливали в насыщенный бикарбонат натрия и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты промывали три раза водой, один раз рассолом, затем сушили над безводным сульфатом магния и очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, элюируя смесью 1:2:97 три-этиламин:метанол:дихлорметан, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде бесцветной смолы. Выход 0,238 г.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$, 90°C) δ 7.91 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7.25 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7.09 (dd, $J = 8,2, 2,1$ Гц, 1H), 4.29 (t, $J = 5,1$ Гц, 1H), 3.70-3.59 (m, 8H), 3.51 (s, 2H), 3.32 (септет, $J = 6,9$ Гц, 1H), 2.71 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H), 2.45-2.29 (m, 4H), 1.75-1.66 (m, 2H), 1.60-1.51 (m, 2H), 1.36 (d, $J = 6,7$ Гц, 6H).

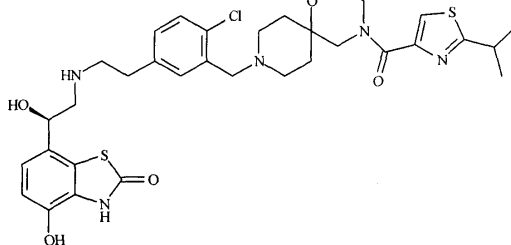
е) 2-(4-Хлор-3-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенил)ацетальдегид



Раствор (9-(2-хлор-5-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанона (пример 61, стадия d) (0,230 г) в DCM (5 мл) охлаждали в смеси лед-вода, обрабатывали трифторуксусной кислотой (0,074 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Добавляли периодинан Десса-Мартина (0,313 г), затем смесь удаляли из охлаждающей бани и перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин. Раствор разбавляли насыщенным раствором тиосульфата натрия (5 мл), насыщенным раствором бикарбоната натрия (5 мл) и этилацетатом (5 мл) и полученную смесь интенсивно перемешивали в течение 10 мин. Затем смесь дважды экстрагировали этилацетатом, объединенные органические фазы промывали рассолом, подкисляли уксусной кислотой (0,1 мл), сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме с получением неочищенного указанного в подзаголовке соединения в виде желтой пены. Выход 0,274 г.

m/z 476 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (APCI).

ф) Дитрифторацетат (R)-7-(2-(4-хлор-3-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспи-ро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенил)амино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она



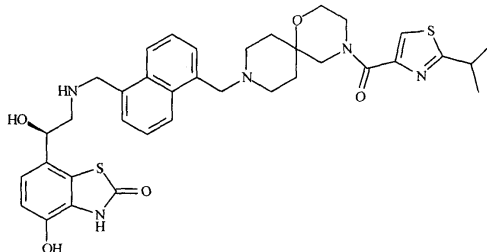
Раствор гидрохлорида (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия d) (0,225 г) в метаноле (3 мл) обрабатывали уксусной кислотой (0,029 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Затем добавляли раствор 2-(4-хлор-3-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенил)ацетальдегида (пример 61, стадия e) (0,274 г) в метаноле (4 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, а потом охлаждали в смеси в лед-вода и обрабатывали цианоборгидридом натрия (0,051 г). Охлаждающую баню удаляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 140 мин, а потом обрабатывали дополнительным количеством цианоборгидрида натрия (0,055 г). Затем смесь перемешивали в течение ночи. На следующее утро смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в смеси метанола (1,5 мл), ацетонитрила (1,5 мл) и воды (1,5 мл) и очищали препаративной HPLC (SunfireTM, Градиент: 5-50% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие продукт, концентрировали в вакууме и три раза совместно упаривали с ацетонитрилом с получением бесцветного остатка. Остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением твердого вещества, которое собирали фильтрованием, промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме при комнатной температуре с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,062 г.

m/z 686 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (APCI).

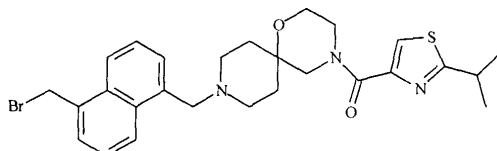
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$, 90°C) δ 7.93 (s, 1H), 7.52-7.43 (m, 2H), 7.35-7.26 (m, 1H), 6.93 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 6.77 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 4.89 (dd, $J = 7,8, 5,5$ Гц, 1H), 3.76-3.60 (m, 6H), 3.36-3.16 (m, 3H), 3.15-2.83 (m, 8H), 2.02-1.84 (m, 2H), 1.80-1.63 (m, 2H), 1.35 (d, $J = 6,9$ Гц, 6H). Один метилен (два протона) очень широкий, и шесть обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 62.

Дитрифторацетат(R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-((5-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-нафталин-1-ил)метиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она



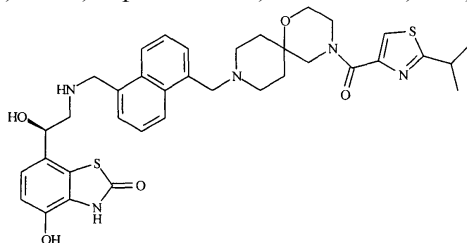
а) (9-((5-(Бромметил)нафталин-1-ил)метил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанон



Триэтиламин (0,185 мл) добавляли к суспензии трифторацетата (2-изопропилтиазол-4-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона (пример 22, стадия b) (0,225 г) в ацетонитриле (5 мл) с получением бесцветного раствора, который перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в NMP (5 мл) и обрабатывали дополнительным количеством триэтиламина (0,111 мл). Тем временем, суспензию 1,5-бис(бромметил)нафталина (0,500 г) в ацетонитриле (5 мл) и NMP (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали в вакууме для удаления ацетонитрила с получением раствора. Затем по каплям в течение 35 мин добавляли раствор амина, указанного выше, завершая добавление дополнительным количеством NMP (1 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 75 мин, затем вливали в воду и три раза экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные экстракты промывали три раза водой и один раз раствором, затем сушили над безводным сульфатом магния и очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, элюируя смесью триэтиламин:дихлорметан:этилацетат (1:49:50) с получением указанного в подзаголовке соединения в виде белой пены. Выход 0,132 г.

m/z 542/544 ($M+H$)⁺ (APCI).

б) Дитрифторацетат (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-((5-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)нафталин-1-ил)метиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она



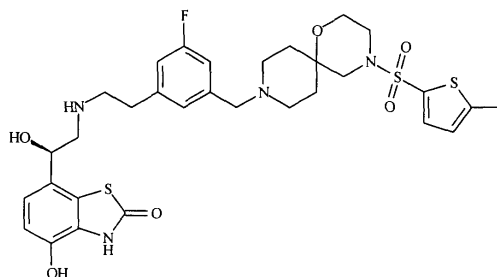
Триэтиламин (0,16 мл) добавляли к раствору гидрохлорида (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она (WO2007027134, пример 1, стадия d) (0,188 г) в метаноле (5 мл) с получением суспензии, которую концентрировали в вакууме и перерастворяли в NMP (4 мл). Опять добавляли триэтиламин (0,16 мл), вместе с раствором (9-((5-(бромметил)нафталин-1-ил)метил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанона (пример 62, стадия а) (0,126 г) в NMP (3 мл), добавляемым по каплям в течение 30 мин, завершая добавление дополнительным количеством NMP (1 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем раствор фильтровали, подкисляли трифторуксусной кислотой (0,27 мл) и очищали препаративной HPLC (Sunfire™, Градиент: 5-50% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие продукт, концентрировали в вакууме и совместно упаривали один раз с ацетонитрилом и дважды с метанолом. Остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением твердого вещества, которое удаляли фильтрованием, промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме при комнатной температуре с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества. Выход 0,056 г.

m/z 688 ($M+H$)⁺ (APCI).

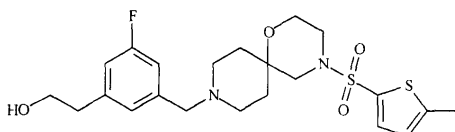
¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 8.42 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 8.31 (br d, J = 8,4 Гц, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.87-7.61 (m, 4H), 6.93 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6.76 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 5.00-4.94 (m, 1H), 4.75 (dd, J = 23,6, 14,1 Гц, 2H), 3.80-3.56 (m, 6H), 3.45-2.99 (m, 9H), 2.08-1.87 (m, 2H), 1.81-1.58 (m, 2H), 1.35 (d, J = 6,9 Гц, 6H). Шесть обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 63.

Дитрифторацетат (R)-7-(2-(3-фтор-5-((4-(5-метилтиофен-2-илсульфонил)-1-окса-4,9-дiazаспи-ро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она



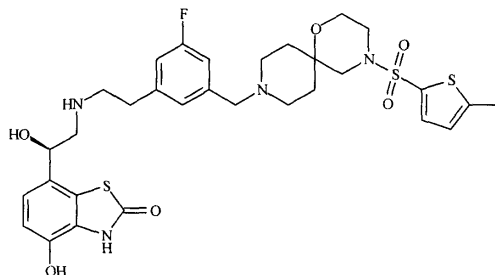
а) 2-(3-Фтор-5-((4-(5-метилтиофен-2-илсульфонил)-1-окса-4,9-дiazаспи-ро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенил)этанол



Раствор 5-метилтиофен-2-сульфонилхлорида (0,15 г) в DCM (3 мл) по каплям добавляли к раствору 2-(3-(1-окса-4,9-дiazаспи-ро[5.5]ундекан-9-илметил)-5-фторфенил)этанола (пример 55, стадия с) (0,21 г) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,14 мл) в DCM (20 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч и растворитель выпаривали. Остаток распределяли между этилацетатом (50 мл) и насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (50 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Объединенные органические вещества промывали рассолом (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 47,5:47,5:5 этилацетат:изогексан:триэтиламин до 95:5 этилацетат:триэтиламин. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде желтой смолы. Выход 0,21 г.

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 7.46 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7.02 (dd, J = 3,6, 1,0 Гц, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.64 (t, J = 5,1 Гц, 1H), 3.73-3.67 (m, 2H), 3.63-3.57 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.88-2.83 (m, 2H), 2.74-2.69 (m, 4H), 2.53 (s, 3H), 2.44-2.35 (m, 2H), 2.31-2.22 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.60-1.51 (m, 2H).

б) Дитрифторацетат (R)-7-(2-(3-фтор-5-((4-(5-метилтиофен-2-илсульфонил)-1-окса-4,9-дiazаспи-ро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она



TFA (0,033 мл) добавляли к раствору 2-(3-фтор-5-((4-(5-метилтиофен-2-илсульфонил)-1-окса-4,9-дiazаспи-ро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенил)этанола (пример 63, стадия а) (0,2 г) в DCM (5 мл) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 5 мин, затем добавляли периодинан Десса-Мартин (0,27 г). Полученный желтый раствор оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли смесь насыщенного раствора тиосульфата натрия (5 мл), насыщенного раствора бикарбоната натрия (5 мл) и этилацетата (20 мл) и полученную смесь интенсивно перемешивали в течение 10 мин. Водную фазу отделяли и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенные органические растворы промывали рассолом (20 мл), подкисляли несколькими каплями уксусной кислоты, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Остаток растворяли в метаноле (5 мл), затем добавляли уксусную кислоту (0,024 мл) и гидрохлорид (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия d) (0,17 г) и смесь перемешивали в течение 5 мин, а потом охлаждали в ледяной бане. Затем добавляли цианоборгидрид натрия (0,04 г), смесь оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение ночи. Растворитель выпаривали в вакууме. Очистку осуществляли хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 94,5:5:0,5 до 89:10:1 DCM:метанол:водный аммиак '880'. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали в вакууме. Дополнительную очистку осуществляли препаративной HPLC (Sunfire™, Градиент: 5-30% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции,

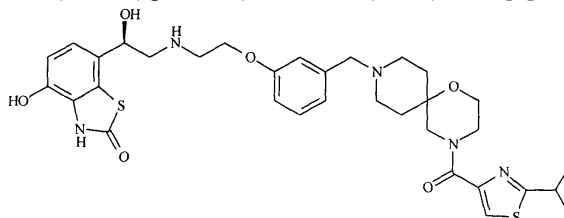
содержащие продукт, объединяли, упаривали в вакууме, и остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,7 г.

m/z 677 (M+H)⁺ (APCI).

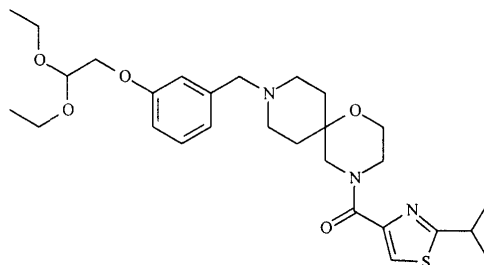
¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 7.43 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 7.30-7.16 (m, 3H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.93 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6.78 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 4.92 (dd, J = 7,9, 5,4 Гц, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.79-3.71 (m, 2H), 3.32-3.23 (m, 2H), 3.17-2.93 (m, 10H), 2.85 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.13 - 2.02 (m, 2H), 1.90-1.74 (m, 2H). Шесть обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 64.

Дитрифторацетат (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(2-(3-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенокси)этиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она



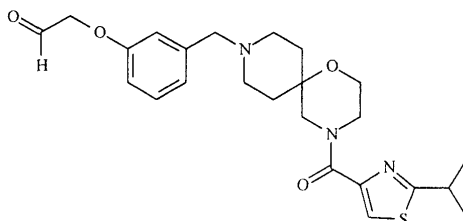
а) (9-(3-(2,2-Диэтоксиэтокси)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанол



Метансульфонилхлорид (0,110 мл) по каплям добавляли к перемешиваемому раствору при 0°C (3-(2,2-диэтоксиэтокси)фенил)метанола (пример 38, стадия а) (0,307 г) и триэтиламина (0,196 мл) в DCM (30 мл). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Смесь промывали водой и органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и при пониженном давлении выпаривали растворитель. Остаток растворяли в ацетонитриле (30 мл) и обрабатывали триэтиламином (1 мл), а затем трифторацетатом (2-изопропилтиазол-4-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанола (пример 22, стадия б) (0,400 г). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток распределяли между этилацетатом и рассолом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и при пониженном давлении удаляли растворитель. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, используя 2,5% метанола в дихлорметане с 1% триэтиламина в качестве растворителя. Чистые фракции упаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,360 г.

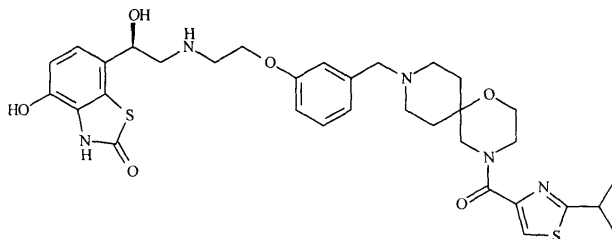
m/z 532 (M+H)⁺ (APCI).

б) 2-(3-((4-(2-Изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенокси)ацетальдегид



Раствор (9-(3-(2,2-диэтоксиэтокси)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанола (пример 64, стадия а) (0,36 г) в уксусной кислоте (20 мл) обрабатывали водой (20 мл) и затем реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 18 ч в атмосфере азота. Растворители выпаривали при пониженном давлении и остаток подвергали азеотропной перегонке с толуолом с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,31 г. Использовали непосредственно.

с) Дитрифторацетат (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(2-(3-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенокси)этиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она



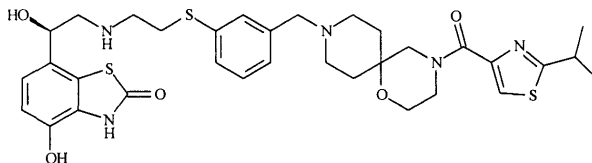
Раствор 2-(3-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенокси)ацетальдегида (пример 64, стадия b) (0,31 г) в метаноле (10 мл) обрабатывали гидрохлоридом (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия d) (0,267 г), а затем уксусной кислотой (0,039 мл) и смесь охлаждали в ледяной бане. Добавляли цианоборгидрид натрия (0,085 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении до объема 3 мл и добавляли THF (20 мл). Смесь промывали смесью насыщенного рассола (10 мл) и насыщенного раствора бикарбоната натрия (1 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и при пониженном давлении удаляли растворитель. Остаток дважды подвергали азеотропной перегонке с ацетонитрилом. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (Sunfire™, Градиент: 10-40% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие целевое соединение, упаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения. Выход 0,2 г.

m/z 668 (M+H)⁺ (APCI).

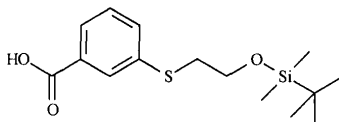
¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 11.27 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.39 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7.16-7.13 (m, 2H), 7.09-7.05 (m, 1H), 6.94 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6.78 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4.98-4.93 (m, 1H), 4.36-4.28 (m, 4H), 3.70 (s, 4H), 3.65 (s, 2H), 3.47-3.42 (m, 2H), 3.34-3.26 (m, 1H), 3.23-3.05 (m, 6H), 2.09-1.98 (m, 2H), 1.84-1.71 (m, 2H), 1.35 (d, J = 7,1 Гц, 6H). Пять обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 65.

Дитрифторацетат (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(2-(3-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенилтио)этиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она



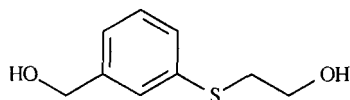
а) 3-(2-(трет-Бутилдиметилсилилокси)этилтио)бензойная кислота



(2-Бромэтокс)(трет-бутил)диметилсилан (1,48 мл) по каплям добавляли к суспензии 3-меркаптобензойной кислоты (1,07 г) и карбоната калия (1,91 г) в DMF (15 мл). Полученную суспензию перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь осторожно подкисляли добавлением по каплям водного раствора HCl (2M, 10 мл) и вливали в воду (100 мл). Полученную водную смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл). Объединенные органические вещества промывали рассолом (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде прозрачного масла. Выход 2,8 г.

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO) δ 13.11 (s, 1H), 7.89 (t, J = 1,7 Гц, 1H), 7.79-7.74 (m, 1H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.47 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 3.82 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 3.19 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

б) 2-(3-(Гидроксиметил)фенилтио)этанол

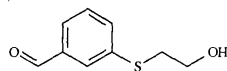


Комплекс боран-диметилсульфид (2M в THF, 17,3 мл) по каплям добавляли к ледяному раствору 3-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этилтио)бензойной кислоты (пример 65, стадия а) (2,16 г) в THF (50 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до КТ, затем кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали в ледяной бане и по каплям добавляли водный раствор HCl (2M, 50 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали до половины ее первоначального объема, и полученную водную смесь экстрагировали DCM (3 × 100 мл). Объединенные органические вещества промывали рассолом (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 4:1

изогексан:этилацетат до 100% этилацетата. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде прозрачного масла. Выход 0,77 г.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 7.29-7.23 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 1H), 7.13-7.09 (m, 1H), 5.20 (t, $J = 5,8$ Гц, 1H), 4.92 (t, $J = 5,6$ Гц, 1H), 4.47 (d, $J = 5,9$ Гц, 2H), 3.59-3.53 (m, 2H), 3.02 (t, $J = 6,9$ Гц, 2H).

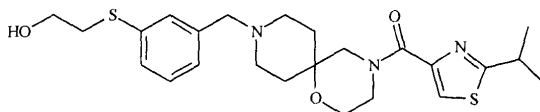
с) 3-(2-Гидроксиэтилтио)бензальдегид



Диоксид марганца (1,36 г) добавляли к раствору 2-(3-(гидроксиметил)фенилтио)этанола (пример 65, стадия b) (0,29 г) в DCM (10 мл). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч, охлаждали и фильтровали через целит. Набивку фильтра промывали DCM (3 $\times$ 20 мл). Фильтрат и промывку объединяли и упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде желтой смолы. Выход 0,2 г.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 9.99 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.71-7.64 (m, 2H), 7.54 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 4.99 (t, $J = 5,6$ Гц, 1H), 3.64-3.57 (m, 2H), 3.13 (t, $J = 6,7$ Гц, 2H).

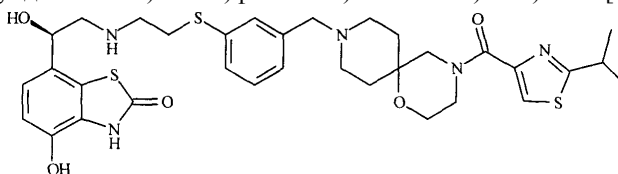
d) (9-(3-(2-Гидроксиэтилтио)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанон



3-(2-Гидроксиэтилтио)бензальдегид (пример 65, стадия с) (0,16 г) добавляли к раствору трифторацетата (2-изопропилтиазол-4-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона (пример 22, стадия b) (0,25 г) и уксусной кислоты (0,046 мл) в N-метил-2-пирролидиноне (5 мл), и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч и охлаждали в ледяной бане. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,26 г) и смесь оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь вливали в смесь раствора бикарбоната натрия (20 мл) и воды (80 мл). Водную фазу экстрагировали эфиром (3 $\times$ 100 мл). Объединенные органические растворы промывали рассолом (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 95:5 этилацетат:триэтиламин. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде желтого масла. Выход 0,22 г.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$, 90°C) δ 7.94-7.83 (m, 1H), 7.28-7.18 (m, 3H), 7.12-7.05 (m, 1H), 4.61-4.53 (m, 1H), 3.70-3.54 (m, 8H), 3.47-3.39 (m, 2H), 3.37-3.27 (m, 1H), 3.06-2.96 (m, 2H), 2.42-2.25 (m, 4H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.59-1.50 (m, 2H), 1.41-1.32 (m, 6H).

е) Дитрифторацетат (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(2-(3-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенилтио)этиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она



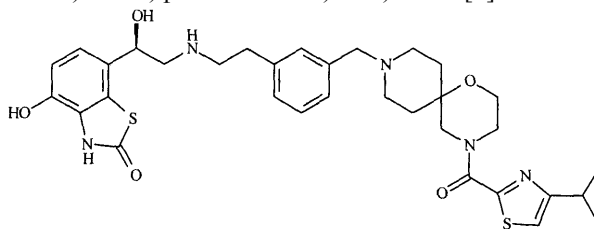
Трифторуксусную кислоту (0,033 мл) добавляли к раствору (9-(3-(2-гидроксиэтилтио)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанона (пример 65, стадия d) (0,22 г) в DCM (5 мл) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 5 мин, затем добавляли периодинан Десса-Мартина (0,29 г). Полученный желтый раствор оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли смесь насыщенного раствора тиосульфата натрия (5 мл), насыщенного раствора бикарбоната натрия (5 мл) и этилацетата (20 мл) и полученную смесь интенсивно перемешивали в течение 10 мин. Водную фазу отделяли и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенные органические растворы промывали рассолом (20 мл), подкисляли несколькими каплями уксусной кислоты, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Остаток растворяли в метаноле (5 мл), затем добавляли уксусную кислоту (0,026 мл) и гидрохлорид (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия d) (0,15 г), и смесь перемешивали в течение 5 мин, а потом охлаждали в ледяной бане. Затем добавляли цианоборгидрид натрия (0,044 г), смесь оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение ночи. Растворитель выпаривали в вакууме. Очистку осуществляли хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 94,5:5:0,5 до 89:10:1 DCM:метанол:водный аммиак '880'. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали в вакууме. Дополнительную очистку осуществляли препаративной HPLC (Sunfire™, Градиент: 5-30% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие продукт, объединяли, упаривали в вакууме и остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,54 г.

m/z 684 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (APCI).

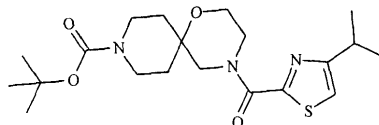
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$, 90°C) δ 7.94 (s, 1H), 7.54-7.34 (m, 4H), 6.91 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 6.76 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 4.88 (dd, $J = 8,7, 4,6$ Гц, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.74-3.61 (m, 6H), 3.38-2.95 (m, 11H), 2.08-1.94 (m, 2H), 1.82-1.68 (m, 2H), 1.35 (d, $J = 6,9$ Гц, 6H). Шесть обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 66.

Дитрифторацетат (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(3-((4-(4-изопропилтиазол-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)-бензо[d]тиазол-2(3H)-она



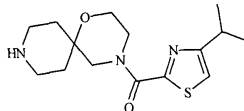
а) трет-Бутил-4-(4-изопропилтиазол-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат



НАТУ (0,924 г) одной порцией добавляли к перемешиваемому раствору при 0°C 4-изопропилтиазол-2-карбоновой кислоты (0,32 г) и трет-бутил-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (пример 12, стадия b) (0,547 г) и триэтиламина (0,781 мл) в DMF (12 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь распределяли между этилацетатом и рассолом, органический слой дважды промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и при пониженном давлении выпаривали растворитель. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, используя 30% этилацетата в изогексане в качестве растворителя. Чистые фракции упаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,54 г.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$, 90°C) δ 7.50 (s, 1H), 3.77-3.72 (m, 2H), 3.52-3.45 (m, 2H), 3.21-3.13 (m, 2H), 3.12-3.04 (m, 1H), 3.00 (s, 4H), 1.74-1.67 (m, 2H), 1.52-1.43 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.26 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H).

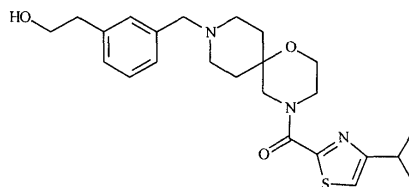
б) (4-Изопропилтиазол-2-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанон



Раствор трет-бутил-4-(4-изопропилтиазол-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (пример 66, стадия а) (0,54 г) в DCM (20 мл) обрабатывали трифторуксусной кислотой (5 мл) и реакционную смесь оставляли стоять при 20°C в течение 20 мин. Добавляли толуол (40 мл) и при пониженном давлении удаляли растворители. Остаток дважды подвергали азеотропной перегонке с ацетонитрилом с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,56 г.

m/z 310($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (APCI).

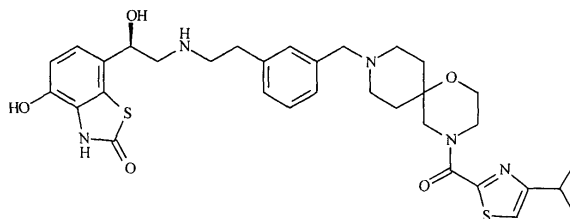
с) (9-(3-(2-Гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(4-изопропилтиазол-2-ил)метанон



Раствор (4-изопропилтиазол-2-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона (пример 66, стадия b) (0,28 г) и 2-(3-(бромметил)фенил)этанола (пример 6, стадия а) (0,171 г) в ацетонитриле (20 мл) обрабатывали триэтиламино (0,276 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 20°C . Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток распределяли между этилацетатом и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и при пониженном давлении удаляли растворитель. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, используя 2,5% метанола в дихлорметане с 1% триэтиламина в качестве растворителя с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,25 г.

m/z 444 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (APCI).

д) Дитрифторацетат (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(3-((4-(4-изопропилтиазол-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)-бензо[d]тиазол-2(3H)-она

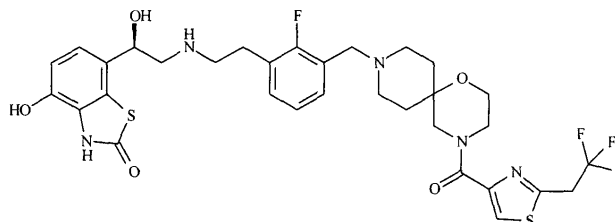


Раствор (9-(3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(4-изопропилтиазол-2-ил)метанона (пример 66, стадия с) (0,25 г) в DCM (20 мл) обрабатывали трифторуксусной кислотой (0,043 мл), а затем периодином Десса-Мартина (0,311 г) и полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 40 мин. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным раствором тиосульфата натрия (20 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и этилацетатом (30 мл) и интенсивно перемешивали в течение 5 мин. Смесь дважды экстрагировали этилацетатом, объединенные органические вещества промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом натрия и фильтровали. К этому раствору добавляли уксусную кислоту (0,032 мл) и затем при пониженном давлении удаляли растворитель. Остаток растворяли в метаноле (3 мл) и добавляли к раствору гидрохлорида (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия d) (0,222 г) и уксусной кислоты (0,032 мл) в метаноле (20 мл). Смесь охлаждали в ледяной бане и обрабатывали цианоборгидридом натрия (0,071 г). Охлаждающую баню удаляли и смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении до объема 3 мл и добавляли THF (20 мл). Смесь промывали смесью насыщенного рассола (10 мл) и насыщенного раствора бикарбоната натрия (1 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и при пониженном давлении удаляли растворитель. Остаток дважды подвергали азеотропной перегонке с ацетонитрилом. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (Sunfire™, Градиент: 10-40% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие желаемый продукт, упаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения. Выход 0,18 г.

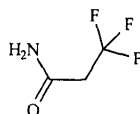
m/z 652 (M+H)⁺ (APCI).

¹H ЯМР (300 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 11.35 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43-7.32 (m, 4H), 6.93 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6.78 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 4.97-4.89 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 4.17-3.30 (m, 4H), 3.28-3.15 (m, 4H), 3.14-2.98 (m, 7H), 2.10-1.97 (m, 2H), 1.87-1.70 (m, 2H), 1.26 (d, J = 7,1 Гц, 6H). Пять обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 67. Дитрифторацетат (R)-7-(2-(2-фтор-3-((4-(2-(2,2,2-трифторэтил)тиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она

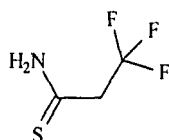


а) 3,3,3-Трифторпропанамид



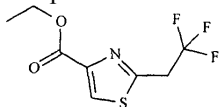
Раствор 3,3,3-трифторпропановой кислоты (4 г) в эфире (150 мл) при 0°C обрабатывали одной порцией пентахлорида фосфора (6,06 г). Смесь кипятили с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 2,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли дополнительное количество эфира (100 мл) и смесь охлаждали в ледяной бане. Через перемешиваемую смесь в течение 30 мин барботировали газообразный аммиак. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток распределяли между насыщенным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. Водный слой повторно дважды экстрагировали этилацетатом, объединенные органические вещества сушили над сульфатом натрия, фильтровали и при пониженном давлении удаляли растворитель с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 3,9 г. Использовали непосредственно.

б) 3,3,3-Трифторпропантiaoамид



Пentasульфид фосфора (1,603 г) одной порцией добавляли к раствору 3,3,3-трифторпропанамида (пример 67, стадия а) (3,9 г) в МТВЕ (150 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 20 ч. Смесь фильтровали и при пониженном давлении выпаривали растворитель с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 4 г. Продукт использовали непосредственно на следующей стадии.

с) Этил-2-(2,2,2-трифторэтил)тиазол-4-карбоксилат

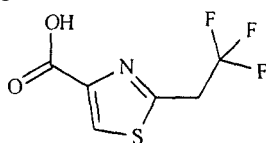


Раствор 3,3,3-трифторпропантиоамида (пример 67, стадия b) (4 г) и этил-3-бром-2-оксoproпаноата (5,45 г) в THF (120 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток распределяли между этилацетатом и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и при пониженном давлении выпаривали растворитель. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, используя 17% этилацетата в изогексане в качестве растворителя. Чистые фракции упаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 1,9 г.

m/z 240 (M+H)⁺ (APCI).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.23 (s, 1H), 4.45 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 3.94 (q, J = 10,2 Гц, 2H), 1.42 (t, J = 7,0 Гц, 3H).

d) 2-(2,2,2-Трифторэтил)тиазол-4-карбоновая кислота

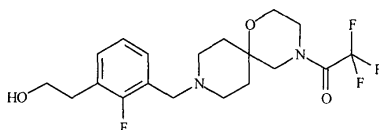


Смесь этил-2-(2,2,2-трифторэтил)тиазол-4-карбоксилата (пример 67, стадия с) (0,3 г) в концентрированной соляной кислоте (7 мл) и воде (7 мл) нагревали при 80°C в течение 5 ч атмосфере азота. Растворитель выпаривали в потоке азота и остаток распределяли между этилацетатом (40 мл) и рассолом (3 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и при пониженном давлении выпаривали растворитель с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,23 г.

m/z 210 (M-H)⁻ (APCI).

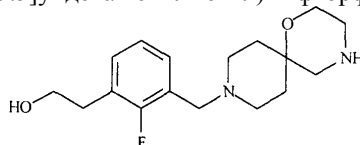
¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.36 (s, 1H), 3.95 (q, J = 10,0 Гц, 2H). Один обмениваемый протон не наблюдался.

е) 2,2,2-Трифтор-1-(9-(2-фтор-3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)этанол



2-Фтор-3-(2-гидроксиэтил)бензальдегид (пример 48, стадия а) (1,05 г) добавляли к раствору трифторацетата 2,2,2-трифтор-1-(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)этанона (пример 12, стадия d) (2,08 г) и уксусной кислоты (0,33 мл) в N-метил-2-пирролидиноне (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 15 мин, затем охлаждали в ледяной бане. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,81 г) и смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь вливали в смесь насыщенного раствора гидрокарбоната натрия (20 мл) и воды (100 мл). Водную смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл). Объединенные органические вещества промывали водой (50 мл) и рассолом (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 4:1 изогексан:этилацетат + 5% триэтиламина до этилацетат + 5% триэтиламина. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде прозрачного масла. Выход 1,9 г. Использовали сразу.

f) 2-(3-(1-Окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-илметил)-2-фторфенил)этанол



Водный раствор аммиака '880' (5 мл) добавляли к раствору 2,2,2-трифтор-1-(9-(2-фтор-3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)этанона (пример 67, стадия е) (1,9 г) в метаноле (25 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 90 мин и растворитель выпаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 94,5:5:0,5 до 89:10:1 DCM:метанол:'880'

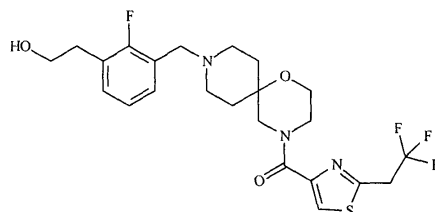
аммиак.

Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали с получением смолы, которая затвердевала при стоянии. Белое твердое вещество растирали с изогексаном и сушили над сульфатом натрия с получением указанного в подзаголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 1 г.

m/z 309 ($M+H$)⁺ (APCI).

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO) δ 7.24-7.15 (m, 2H), 7.06 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 4.69 (t, J = 5,3 Гц, 1H), 3.64-3.54 (m, 2H), 3.53-3.43 (m, 4H), 2.74 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 2.60 (t, J = 4,9 Гц, 2H), 2.45-2.35 (m, 2H), 2.34-2.24 (m, 2H), 1.83-1.74 (m, 2H), 1.47-1.36 (m, 2H). Два протона скрыты пиками растворителя, и один обмениваемый протон не наблюдался.

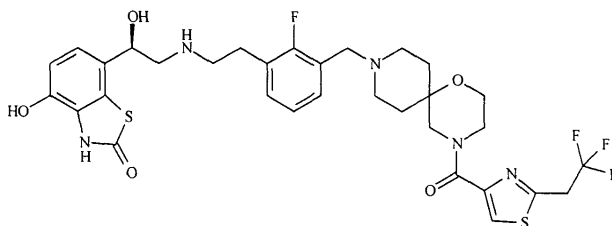
г) (9-(2-Фтор-3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-(2,2,2-трифторэтил)тиазол-4-ил)метанол



НАТУ (0,181 г) одной порцией добавляли к перемешиваемому раствору при 0°C 2-(2,2,2-трифторэтил)тиазол-4-карбоновой кислоты (пример 67, стадия d) (0,077 г) и 2-(3-(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-илметил)-2-фторфенил)этанола (пример 67, стадия f) (0,113 г) и триэтиламина (0,153 мл) в DMF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь распределяли между этилацетатом и рассолом, органический слой дважды промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и при пониженном давлении выпаривали растворитель с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,180 г.

m/z 502 ($M+H$)⁺ (APCI).

h) Дитрифторацетат (R)-7-(2-(2-фтор-3-((4-(2-(2,2,2-трифторэтил)тиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она



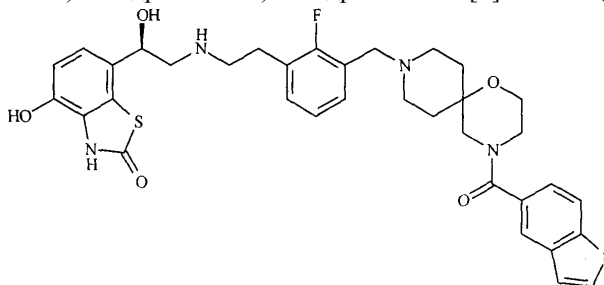
Раствор (9-(2-фтор-3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-(2,2,2-трифторэтил)тиазол-4-ил)метанола (пример 67, стадия g) (0,18 г) в DCM (15 мл) обрабатывали трифторуксусной кислотой (0,028 мл), а затем периодином Десса-Мартина (0,198 г) и полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 40 мин. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным раствором тиосульфата натрия (20 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и этилацетатом (30 мл) и интенсивно перемешивали в течение 5 мин. Смесь дважды экстрагировали этилацетатом, объединенные органические вещества промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом натрия и фильтровали. К этому раствору добавляли уксусную кислоту (0,021 мл), и затем при пониженном давлении удаляли растворитель. Остаток растворяли в метаноле (3 мл) и добавляли к раствору гидрохлорида (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия d) (0,141 г) и уксусной кислоты (0,021 мл) в метаноле (15,0 мл). Смесь охлаждали в ледяной бане и обрабатывали цианоборгидридом натрия (0,045 г). Охлаждающую баню удаляли и смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении до объема 3 мл и добавляли THF (20 мл). Смесь промывали смесью насыщенного рассола (10 мл) и насыщенного раствора бикарбоната натрия (1 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и при пониженном давлении удаляли растворитель. Остаток дважды подвергали азеотропной перегонке с ацетонитрилом. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (Sunfire™, Градиент: 10-40% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие целевое соединение, упаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения. Выход 0,091 г.

m/z 710 ($M+H$)⁺ (APCI).

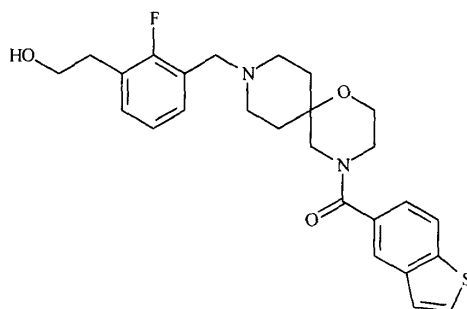
¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 8.15 (s, 1H), 7.52-7.40 (m, 2H), 7.25 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 6.94 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6.77 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4.94-4.89 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.20 (q, J = 11,0 Гц, 2H), 3.74-3.61 (m, 6H), 3.28-3.02 (m, 10H), 2.06-1.96 (m, 2H), 1.85-1.72 (m, 2H). Шесть обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 68.

Дитрифторацетат (R)-7-(2-(3-((4-(бензо[b]тиофен-5-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-2-фторфенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она



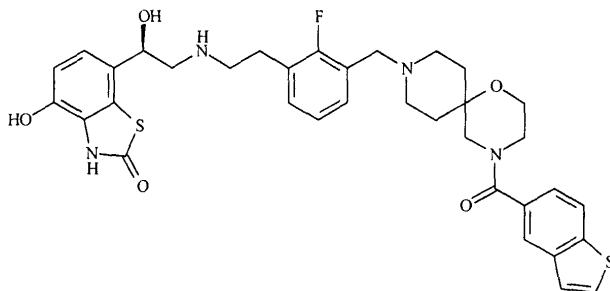
а) Бензо[b]тиофен-5-ил(9-(2-фтор-3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанол



НАТУ (0,181 г) одной порцией добавляли к перемешиваемому раствору при 0°C бензо[b]тиофен-5-карбоновой кислоты (0,065 г) и 2-(3-(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-илметил)-2-фторфенил)этанол (пример 67, стадия f) (0,113 г) и триэтиламина (0,153 мл) в DMF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь распределяли между этилацетатом и рассолом, органический слой дважды промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и при пониженном давлении выпаривали растворитель с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,160 г.

m/z 469 ($M+H$)⁺ (APCI).

б) Дитрифторацетат (R)-7-(2-(3-((4-(бензо[b]тиофен-5-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-2-фторфенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она



Раствор бензо[b]тиофен-5-ил(9-(2-фтор-3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона (пример 68, стадия а) (0,160 г) в DCM (15 мл) обрабатывали трифторуксусной кислотой (0,026 мл), а затем периодином Десса-Мартини (0,188 г) и полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 40 мин. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным раствором тиосульфата натрия (20 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и этилацетатом (30 мл) и интенсивно перемешивали в течение 5 мин. Смесь дважды экстрагировали этилацетатом, объединенные органические вещества промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом натрия и фильтровали. К этому раствору добавляли уксусную кислоту (0,02 мл) и затем при пониженном давлении удаляли растворитель. Остаток растворяли в метаноле (3 мл) и добавляли к раствору гидрохлорида (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия d) (0,135 г) и уксусной кислоты (0,02 мл) в метаноле (15 мл). Смесь охлаждали в ледяной бане и обрабатывали цианоборгидридом натрия (0,043 мг). Охлаждающую баню удаляли и смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении до объема 3 мл и добавляли THF (20 мл). Смесь промывали смесью насыщенного рассола (10 мл) и насыщенного раствора бикарбоната натрия (1 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и при пониженном давлении удаляли растворитель. Остаток дважды подвергали азеотропной перегонке с ацетонитрилом. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (Sunfire™, Градиент: 10-40% ацетонитрила в

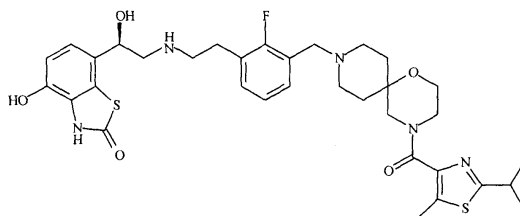
0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие целевое соединение, упаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения. Выход 0,116 г.

m/z 677 ($M+H$)⁺ (APCI).

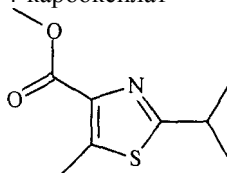
¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 11.28 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.80 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7.52-7.42 (m, 3H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.25 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 6.94 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6.78 (t, J = 4,1 Гц, 1H), 4.95-4.90 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.69 (t, J = 5,0 Гц, 2H), 3.53-3.44 (m, 4H), 3.28-3.19 (m, 4H), 3.16-3.04 (m, 6H), 2.11-2.03 (m, 2H), 1.80-1.68 (m, 2H). Пять обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 69.

Дитрифторацетат (R)-7-(2-(2-фтор-3-((4-(2-изопропил-5-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она



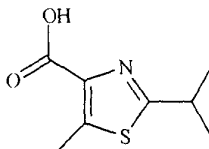
а) Метил-2-изопропил-5-метилтиазол-4-карбоксилат



Смесь метил-3-бром-2-оксобутаноата (4,6 г) и 2-метилпропантиоамида (2,5 г) в THF (100 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 18 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток распределяли между этилацетатом и насыщенным раствором бикарбоната натрия и органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, используя 17%-ный этилацетат в изогексане в качестве растворителя. Чистые фракции выпаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 1,7 г.

m/z 200 ($M+H$)⁺ (APCI).

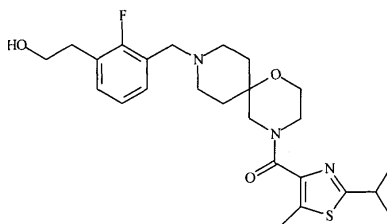
б) 2-Изопропил-5-метилтиазол-4-карбоновая кислота



Раствор моногидрата гидроксида лития (0,2 г) в воде (3 мл) добавляли к раствору метил-2-изопропил-5-метилтиазол-4-карбоксилата (пример 69, стадия (а)) (0,5 г) в метаноле (7 мл) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Метанол удаляли при пониженном давлении и оставшийся водный раствор промывали этилацетатом. Водный слой подкисляли путем добавления по каплям концентрированной водной HCl и данную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученная смола кристаллизовалась при стоянии. В результате растирания со смесью изогексана (4 мл) и диэтилового эфира (1 мл) получали указанное в подзаголовке соединение. Выход 0,160 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3.29-3.18 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 1.38 (d, J = 7,1 Гц, 6H). Один заменяемый протон не наблюдался.

с) (9-(2-Фтор-3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропил-5-метилтиазол-4-ил)метанол

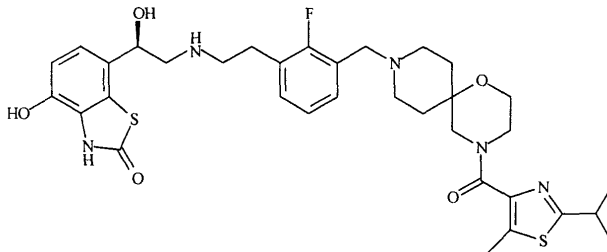


НАТУ (0,175 г) при 0°C добавляли одной порцией к перемешиваемому раствору 2-изопропил-5-метилтиазол-4-карбоновой кислоты (пример 69, стадия (b)) (0,066 мг) и 2-(3-(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-илметил)-2-фторфенил)этанола (пример 67, стадия (f)) (0,109 г) и триэтиламина (0,148 мл) в DMF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч.

Смесь распределяли между этилацетатом и рассолом, органический слой дважды промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,155 мг.

m/z 476($M+H$)⁺(APCI).

d) Дитрифторацетат (R)-7-(2-(2-фтор-3-((4-(2-изопропил-5-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenзо[d]тиазол-2(3H)-она



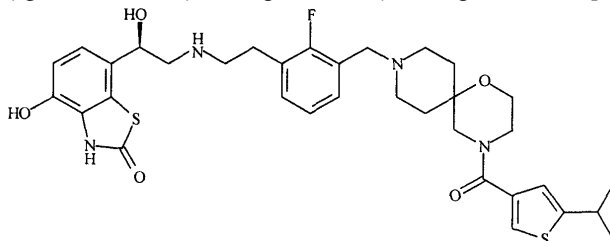
Раствор (9-(2-фтор-3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропил-5-метилтиазол-4-ил)метанона (пример 69, стадия (с)) (0,155 г) в DCM (15 мл) обрабатывали трифторуксусной кислотой (0,025 мл), а затем периодином Десса-Мартина (0,180 г) и полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 40 мин. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным раствором тиосульфата натрия (20 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и этилацетатом (30 мл) и интенсивно перемешивали в течение 5 мин. Смесь дважды экстрагировали этилацетатом, объединенные органические вещества промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом натрия и фильтровали. К этому раствору добавляли уксусную кислоту (0,019 мл) и затем удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (3 мл) и добавляли к раствору гидрохлорида (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия (d)) (0,128 г) и уксусной кислоты (0,019 мл) в метаноле (15,00 мл). Смесь охлаждали на ледяной бане и обрабатывали цианоборгидридом натрия (41 мг). Охлаждающую баню удаляли и смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Растворитель упаривали до объема 3 мл при пониженном давлении и добавляли THF (20 мл). Смесь промывали смесью насыщенного рассола (10 мл) и насыщенного раствора бикарбоната натрия (1 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток дважды подвергали азеотропной перегонке с ацетонитрилом. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (Sunfire™, градиент: 10-40% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие целевое соединение, выпаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения. Выход 0,12 г.

m/z 684 ($M+H$)⁺ (APCI).

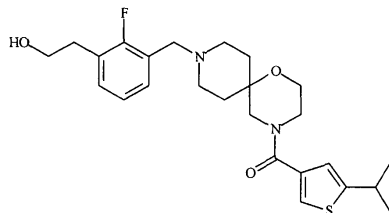
¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 11.28 (s, 1H), 7.50-7.39 (m, 2H), 7.28-7.22 (m, 1H), 6.93 (d, J = 24,1 Гц, 1H), 6.77 (d, J = 26,1 Гц, 1H), 4.93-4.88 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.58-3.43 (m, 4H), 3.26-3.00 (m, 11H), 2.43 (s, 3H), 2.03-1.94 (m, 2H), 1.81-1.65 (m, 2H), 1.30 (d, J = 6,8 Гц, 6H). Пять заменяемых протонов не наблюдались.

Пример 70.

Дитрифторацетат (R)-7-(2-(2-фтор-3-((4-(5-изопропилтиофен-3-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она



a) (9-(2-Фтор-3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(5-изопропилтиофен-3-ил)метанон

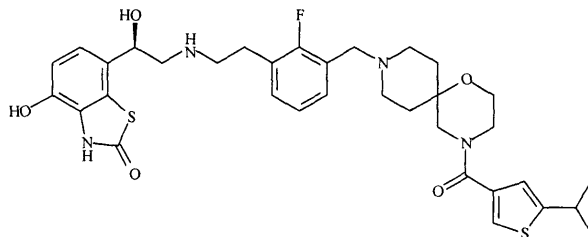


NATU (0,183 г) при 0°C одной порцией добавляли к перемешиваемому раствору 5-

изопропилтиофен-3-карбоновой кислоты (0,063 г) и 2-(3-(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-илметил)-2-фторфенил)этанола (пример 67, стадия (f)) (0,114 г) и триэтиламина (0,155 мл) в DMF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь распределяли между этилацетатом и рассолом, органический слой дважды промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, используя 2,5%-ный метанол в дихлорметане с 1% триэтиламина в качестве растворителя. Чистые фракции выпаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,100 г.

m/z 461 ($M+H$)⁺ (APCI).

b) Дитрифторацетат (R)-7-(2-(2-фтор-3-((4-(5-изопропилтиофен-3-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она



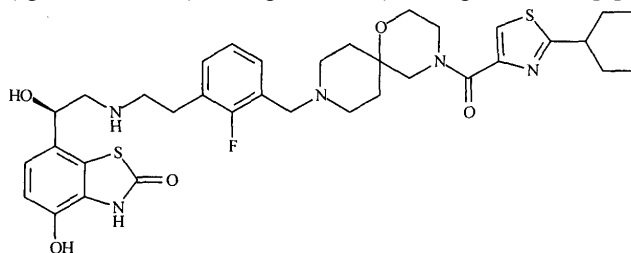
Раствор (9-(2-фтор-3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(5-изопропилтиофен-3-ил)метанона (пример 70, стадия (a)) (0,100 г) в DCM (15 мл) обрабатывали трифторуксусной кислотой (0,017 мл), а затем периодином Десса-Мартина (0,120 г) и полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 40 мин. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным раствором тиосульфата натрия (20 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и этилацетатом (30 мл) и интенсивно перемешивали в течение 5 мин. Смесь дважды экстрагировали этилацетатом, объединенные органические вещества промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом натрия и фильтровали. К этому раствору добавляли уксусную кислоту (0,012 мл) и затем удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (3 мл) и добавляли к раствору гидрохлорида (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия (d)) (0,086 г) и уксусной кислоты (0,012 мл) в метаноле (15,00 мл). Смесь охлаждали на ледяной бане и обрабатывали цианоборгидридом натрия (0,027 г). Охлаждающую баню удаляли и смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Растворитель упаривали до объема 3 мл при пониженном давлении и добавляли THF (20 мл). Смесь промывали смесью насыщенного рассола (10 мл) и насыщенного раствора бикарбоната натрия (1 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток дважды подвергали азеотропной перегонке с ацетонитрилом. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (Sunfire™, градиент: 10-40% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие целевое соединение, выпаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения. Выход 0,052 мг.

m/z 669 ($M+H$)⁺ (APCI).

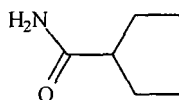
¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 7.51-7.46 (m, 2H), 7.43 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 7.25 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 6.95-6.89 (m, 2H), 6.77 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4.95-4.90 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.69-3.65 (m, 2H), 3.55-3.51 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.24 (t, J = 8,1 Гц, 2H), 3.20-3.03 (m, 9H), 2.05-1.97 (m, 2H), 1.79-1.69 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6,8 Гц, 6H). Шесть заменяемых протонов не наблюдались.

Пример 71.

Дитрифторацетат (R)-7-(2-(2-фтор-3-((4-(2-(пентан-3-ил)тиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она



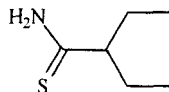
a) 2-Этилбутанамид



2-Этилбутаноилхлорид (5 г) осторожно добавляли по каплям к охлажденному на льду 35%-ому водному аммиаку (50 мл) и полученную суспензию перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь экстрагировали DCM (3×100 мл). Объединенные органические вещества промывали рассолом (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 3,4 г.

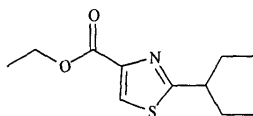
^1H ЯМР (400 МГц, D_6 -DMSO) δ 7.23 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 1.98-1.88 (m, 1H), 1.50-1.27 (m, 4H), 0,81 (t, $J = 7,4$ Гц, 6H).

b) 2-Этилбутантиоамид



Пentasульфид фосфора (1,54 г) добавляли к раствору 2-этилбутанамида (пример 71, стадия (a)) (3,4 г) в MTBE (300 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и осадок на фильтре промывали MTBE (100 мл). Объединенные фильтрат и промывки выпаривали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде желтого масла. Выход 3,8 г. Использовали непосредственно.

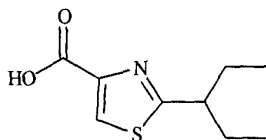
c) Этил-2-(пентан-3-ил)тиазол-4-карбоксилат



Этил-3-бром-2-оксoproпаноат (2,5 мл) добавляли по каплям к раствору 2-этилбутантиоамида (пример 71, стадия (b)) (3,8 г) в этаноле (100 мл) и полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Растворитель выпаривали и остаток распределяли между этилацетатом (100 мл) и насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (100 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические растворы промывали рассолом (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя смесью 20:1 изогексан:этилацетат. Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде желтого масла. Выход 2,8 г.

^1H ЯМР (400 МГц, D_6 -DMSO) δ 8.42 (s, 1H), 4.29 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 2.99-2.89 (m, 1H), 1.82-1.58 (m, 4H), 1.30 (t, $J = 7,0$ Гц, 3H), 0,81 (t, $J = 7,4$ Гц, 6H).

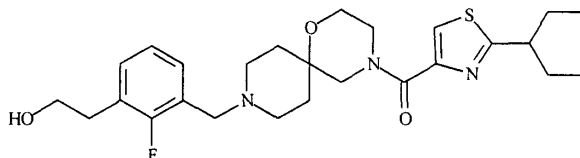
d) 2-(Пентан-3-ил)тиазол-4-карбоновая кислота



Моногидрат гидроксида лития (2,07 г) добавляли к раствору этил-2-(пентан-3-ил)тиазол-4-карбоксилата (пример 71, стадия (c)) (2,8 г) в смеси THF (80 мл) и воды (20 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь подкисляли концентрированной соляной кислотой (6 мл) и летучие вещества выпаривали. Полученную водную смесь насыщали хлоридом натрия и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические растворы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 2,3 г

^1H ЯМР (300 МГц, D_6 -DMSO) δ 12.91 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 2.98-2.86 (m, 1H), 1.84-1.56 (m, 4H), 0,81 (t, $J = 7,3$ Гц, 6H).

e) (9-(2-Фтор-3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-(пентан-3-ил)тиазол-4-ил)метанон



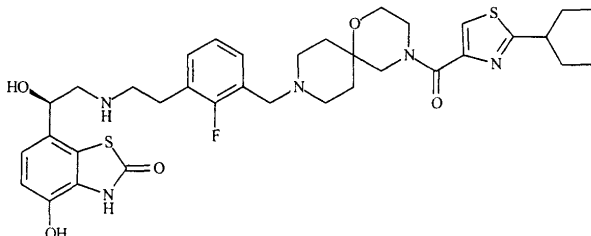
O-(7-Азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (0,2 г) при 0°C добавляли к раствору 2-(3-(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-илметил)-2-фторфенил)этанола (пример 67, стадия (f)) (0,13 г), 2-(пентан-3-ил)тиазол-4-карбоновой кислоты (пример 71, стадия (d)) (0,081 г) и триэтиламина (0,23 мл) в DMF (7 мл). Полученный желтый раствор оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение 2 ч. Смесь распределяли между этилацетатом и рассолом (100 мл), органическую фазу промывали рассолом (2×100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и затем выпаривали. Полученную смолу очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом от 47,5:47,5:5

изогексан:этилацетат:триэтиламин до 95:5 этилацетат:триэтиламин. Фракции, содержащие продукт, объединяли, добавляли толуол (200 мл) и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в подзаголовке соединения в виде прозрачной смолы. Выход 0,25 г.

m/z 490($M+H$)⁺(APCI).

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 7.93 (s, 1H), 7.22-7.14 (m, 2H), 7.03 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 4.39-4.32 (m, 1H), 3.69-3.58 (m, 6H), 3.52-3.46 (m, 2H), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.75 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 2.70 (s, 2H), 2.46-2.29 (m, 4H), 1.82-1.66 (m, 6H), 1.58-1.47 (m, 2H), 0.85 (t, J = 7,3 Гц, 6H).

f) Дитрифторацетат (R)-7-(2-(2-фтор-3-((4-(2-(пентан-3-ил)тиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenзо[d]тиазол-2(3H)-она



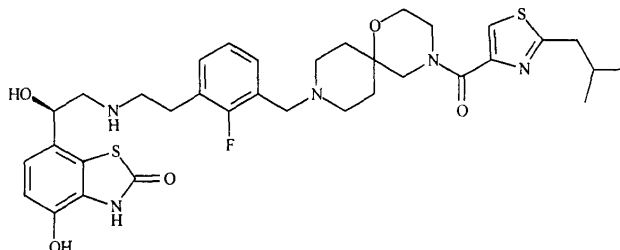
Трифторуксусную кислоту (0,031 мл) при 0°C добавляли к раствору (9-(2-фтор-3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-(пентан-3-ил)-тиазол-4-ил)метанона (пример 71, стадия (e)) (0,2 г) в DCM (5 мл). Смесь перемешивали в течение 5 мин, затем добавляли периодинан Десса-Мартина (0,25 г). Полученный желтый раствор оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли смесь насыщенного раствора тиосульфата натрия (5 мл), насыщенного раствора бикарбоната натрия (5 мл) и этилацетата (20 мл) и полученную смесь интенсивно перемешивали в течение 10 мин. Водную фазу отделяли и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенные органические растворы промывали рассолом (20 мл), подкисляли несколькими каплями уксусной кислоты, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в метаноле (5 мл), затем добавляли уксусную кислоту (0,023 мл) и гидрохлорид (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenзо[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия (d)) (0,13 г) и смесь перемешивали в течение 5 мин, после чего охлаждали на ледяной бане. Затем добавляли цианоборгидрид натрия (0,038 г), смесь оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение ночи. Растворитель выпаривали в вакууме. Очистку осуществляли посредством хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом от 94,5:5:0,5 до 89:10:1 DCM:метанол:водный аммиак '880'. Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали в вакууме. Дополнительную очистку осуществляли посредством препаративной HPLC (Sunfire™, градиент: 10-35% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие продукт, объединяли, выпаривали в вакууме и остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,17 г.

m/z 698($M+H$)⁺(APCI).

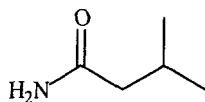
¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 11.26 (s, 1H), 8.01-7.83 (m, 1H), 7.56-7.38 (m, 2H), 7.30-7.19 (m, 1H), 7.01-6.89 (m, 1H), 6.83-6.71 (m, 1H), 4.99-4.88 (m, 1H), 4.38-4.23 (m, 2H), 3.78-3.57 (m, 6H), 3.33-2.86 (m, 11H), 2.10-1.97 (m, 2H), 1.87-1.61 (m, 6H), 0.91-0.76 (m, 6H). Пять заменяемых протонов не наблюдались.

Пример 72.

Дитрифторацетат (R)-7-(2-(2-фтор-3-((4-(2-изобутилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenзо[d]тиазол-2(3H)-она



а) 3-Метилбутанамид

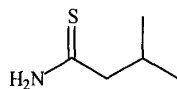


3-Метилбутаноилхлорид (10 мл) осторожно добавляли по каплям к охлажденному на льду 35%-ному водному аммиаку (50 мл) и полученную суспензию перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь экстрагировали DCM (3 × 100 мл). Объединенные органические растворы промывали рассолом

(100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 5,6 г.

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 7.20 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 1.99-1.88 (m, 3H), 0.87 (d, $J = 6,4$ Гц, 6H).

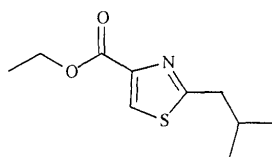
b) 3-Метилбутантиоамид



Пentasульфид фосфора (2,9 г) добавляли к суспензии 3-метилбутанотиоамида (пример 72, стадия (a)) (5,6 г) в МТБЕ (300 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и осадок на фильтре промывали МТБЕ (100 мл). Объединенные фильтрат и промывки выпаривали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде желтого масла. Выход 5,6 г.

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 9.32 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 2.33 (d, $J = 7,3$ Гц, 2H), 2.22-2.07 (m, 1H), 0.88 (d, $J = 6,4$ Гц, 6H).

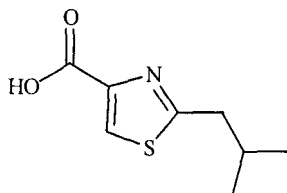
c) Этил-2-изобутилтиазол-4-карбоксилат



К раствору 3-метилбутантиоамида (пример 72, стадия (b)) (5,6 г) в этаноле (100 мл) добавляли этил-3-бром-2-оксипропаноат (6,7 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при КТ, затем кипятили с обратным холодильником в течение 5 ч. Растворитель выпаривали и остаток распределяли между этилацетатом (250 мл) и насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (100 мл). Слои разделяли и органическую фазу промывали рассолом (100 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом от 20:1 до 10:1 изогексан:этилацетат. Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде желтого масла. Выход 5,2 г.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 8.39 (s, 1H), 4.29 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 2.88 (d, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2.10-1.97 (m, 1H), 1.30 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H), 0.93 (d, $J = 6,7$ Гц, 6H).

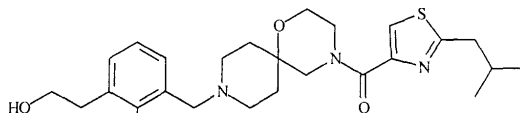
d) 2-Изобутилтиазол-4-карбоновая кислота



Моногидрат гидроксида лития (4,1 г) добавляли к раствору этил-2-изобутилтиазол-4-карбоксилата (пример 72, стадия (c)) (5,2 г) в смеси THF (80 мл) и воды (20 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь осторожно подкисляли концентрированной соляной кислотой (10 мл) и летучие вещества выпаривали. Полученную водную смесь вливали в рассол (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические растворы промывали рассолом (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 3,8 г.

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 12.90 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 2.87 (d, $J = 7,1$ Гц, 2H), 2.11-1.96 (m, 1H), 0.94 (d, $J = 6,7$ Гц, 6H).

e) (9-(2-Фтор-3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изобутилтиазол-4-ил)метанол



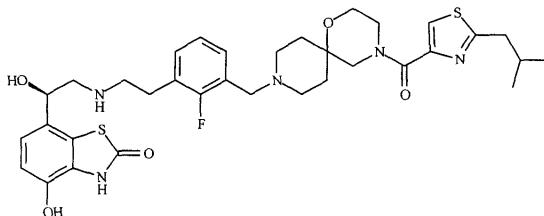
О-(7-Азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (0,2 г) при 0°C добавляли к раствору 2-(3-(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-илметил)-2-фторфенил)этанола (пример 67, стадия (f)) (0,13 г), 2-изобутилтиазол-4-карбоновой кислоты (пример 72, стадия (d)) (0,08 г) и триэтиламина (0,23 мл) в DMF (7 мл) и полученный желтый раствор оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение 2 ч. Смесь распределяли между этилацетатом и рассолом (100 мл), органическую фазу промывали рассолом (2×100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и затем выпаривали. Полученную смолу очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом от 47,5:47,5:5 изогексан:этилацетат:триэтиламин до 95:5 этилацетат:триэтиламин. Фракции, содержащие продукт, объединяли, добавляли толуол (200 мл) и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением ука-

занного в подзаголовке соединения в виде прозрачной смолы. Выход 0,24 г.

m/z 476($M+H$)⁺(APCI).

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 7.90 (s, 1H), 7.22-7.14 (m, 2H), 7.03 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 4.35 (t, J = 4,7 Гц, 1H), 3.68-3.57 (m, 6H), 3.52-3.42 (m, 2H), 2.89 (d, J = 6,9 Гц, 2H), 2.76 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2.70 (s, 2H), 2.45-2.28 (m, 4H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.74-1.65 (m, 2H), 1.57-1.48 (m, 2H), 0.96 (d, J = 6,7 Гц, 6H).

f) Дитрифторацетат (R)-7-(2-(2-фтор-3-((4-(2-изобутилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она



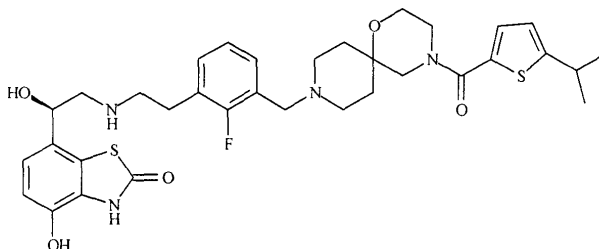
Трифторуксусную кислоту (0,031 мл) при 0°C добавляли к раствору (9-(2-фтор-3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изобутилтиазол-4-ил)метанона (пример 72, стадия (e)) (0,19 г) в DCM (5 мл). Смесь перемешивали в течение 5 мин, затем добавляли периодинан Десса-Мартина (0,25 г). Полученный желтый раствор оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли смесь насыщенного раствора тиосульфата натрия (5 мл), насыщенного раствора бикарбоната натрия (5 мл) и этилацетата (20 мл) и полученную смесь интенсивно перемешивали в течение 10 мин. Водную фазу отделяли и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенные органические растворы промывали рассолом (20 мл), подкисляли несколькими каплями уксусной кислоты, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в метаноле (5 мл), и затем добавляли уксусную кислоту (0,023 мл) и гидрохлорид (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия (d)) (0,13 г) и смесь перемешивали в течение 5 мин, после чего охлаждали на ледяной бане. Затем добавляли цианоборгидрид натрия (0,038 г), смесь оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение ночи. Растворитель выпаривали в вакууме. Очистку осуществляли посредством хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом от 94,5:5:0,5 до 89:10:1 DCM:метанол:водный аммиак '880'. Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали в вакууме. Дополнительную очистку осуществляли посредством препаративной HPLC (Sunfire™, градиент: 10-35% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие продукт, объединяли, выпаривали в вакууме и остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,10 г.

m/z 684($M+H$)⁺(APCI).

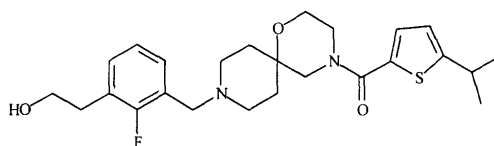
¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 11.39-11.19 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.53-7.40 (m, 2H), 7.25 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 6.93 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6.77 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4.92 (dd, J = 8,5, 4,9 Гц, 1H), 4.33-4.26 (m, 2H), 3.72-3.59 (m, 6H), 3.28-3.01 (m, 10H), 2.88 (d, J = 6,9 Гц, 2H), 2.11-1.95 (m, 3H), 1.84-1.69 (m, 2H), 0.95 (d, J = 6,7 Гц, 6H). Пять заменяемых протонов не наблюдались.

Пример 73.

Дитрифторацетат (R)-7-(2-(2-фтор-3-((4-(5-изопропилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она



a) (9-(2-Фтор-3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(5-изопропилтиофен-2-ил)метанон



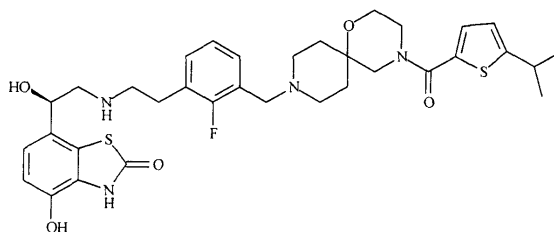
O-(7-Азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния гексафторфосфат (0,2 г) при 0°C добавляли к раствору 2-(3-(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-илметил)-2-фторфенил)этанола (пример 67, стадия (f)) (0,13 г), 5-изопропилтиофен-2-карбоновой кислоты (0,07 г) и триэтиламина (0,23 мл) в DMF (7

мл). Полученный желтый раствор оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение 2 ч. Смесь распределяли между этилацетатом (100 мл) и рассолом (100 мл), органическую фазу промывали рассолом (2×100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель выпаривали. Полученную смолу очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом от 47,5:47,5:5 изогексан:этилацетат:триэтиламин до 95:5 этилацетат:триэтиламин. Фракции, содержащие продукт, объединяли, добавляли толуол (200 мл) и растворитель выпаривали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде прозрачной смолы. Выход 0,23 г.

m/z 461 ($M+H$)⁺ (APCI).

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 7.22-7.15 (m, 3H), 7.03 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 6.83 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 4.35 (t, J = 5,0 Гц, 1H), 3.69-3.58 (m, 6H), 3.49 (s, 2H), 3.21-3.13 (m, 1H), 2.76 (t, J = 8,4 Гц, 2H), 2.70 (s, 2H), 2.42-2.36 (m, 4H), 1.75-1.68 (m, 2H), 1.56-1.46 (m, 2H), 1.29 (d, J = 6,7 Гц, 6H)

б) Дитрифторацетат (R)-7-(2-(2-фтор-3-((4-(5-изопропилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она



Трифторуксусную кислоту (0,031 мл) при 0°C добавляли к раствору (9-(2-фтор-3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(5-изопропил-тиофен-2-ил)метанона (пример 73, стадия (a)) (0,18 г) в DCM (5 мл). Смесь перемешивали в течение 5 мин, затем добавляли периодинан Деса-Мартина (0,25 г).

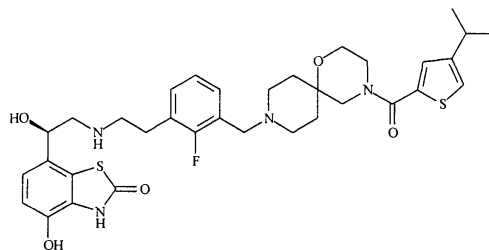
Полученный желтый раствор оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли смесь насыщенного раствора тиосульфата натрия (5 мл), насыщенного раствора бикарбоната натрия (5 мл) и этилацетата (20 мл) и полученную смесь интенсивно перемешивали в течение 10 мин. Водную фазу отделяли и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенные органические растворы промывали рассолом (20 мл), подкисляли несколькими каплями уксусной кислоты, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в метаноле (5 мл), затем добавляли уксусную кислоту (0,023 мл) и гидрохлорид (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия (d)) (0,13 г) и смесь перемешивали в течение 5 мин, после чего охлаждали на ледяной бане. Затем добавляли цианоборгидрид натрия (0,025 г), смесь оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение ночи. Растворитель выпаривали в вакууме. Очистку осуществляли посредством хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом от 94,5:5:0,5 до 89:10:1 DCM:метанол:водный аммиак '880'. Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали в вакууме. Дополнительную очистку осуществляли посредством препаративной HPLC (Sunfire™, градиент: 10-40% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие продукт, объединяли, выпаривали в вакууме и остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,12 г.

m/z 669 ($M+H$)⁺ (APCI).

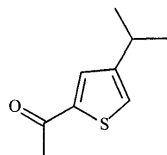
¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 11.26 (s, 1H), 7.54-7.40 (m, 2H), 7.28-7.21 (m, 2H), 6.94 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6.84 (dd, J = 3,6, 0,8 Гц, 1H), 6.78 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4.93 (dd, J = 8,5, 4,9 Гц, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.73-3.64 (m, 4H), 3.54 (s, 2H), 3.29-3.03 (m, 11H), 2.07-1.98 (m, 2H), 1.85-1.73 (m, 2H), 1.29 (d, J = 6,9 Гц, 6H). Пять заменяемых протонов не наблюдались.

Пример 74.

Дитрифторацетат (R)-7-(2-(2-фтор-3-((4-(4-изопропилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она



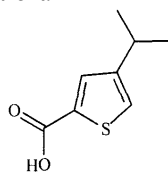
а) 1-(4-Изопропилтиофен-2-ил)этанон



1-(Тиофен-2-ил)этанон (5,4 мл) добавляли к охлажденной на льду суспензии хлорида алюминия (33 г) в сухом хлороформе (100 мл). Затем по каплям в течение 5 мин добавляли 2-бромпропан (5,2 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение ночи. Темную суспензию осторожно вливали на лед и смесь перемешивали в течение 10 мин. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали DCM (100 мл). Объединенные органические слои промывали раствором гидроксида натрия (2 М, 200 мл) и водой (200 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя 2% этилацетата в изогексане. Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде светло-желтого масла. Выход 5,4 г.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.58 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 3.01-2.92 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.27 (d, $J = 6,9$ Гц, 6H). Один тиофеновый протон скрыт сигналом $\text{CDCl}_3 \sim 7.26$.

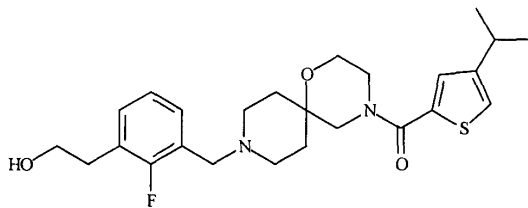
b) 4-Изопропилтиофен-2-карбоновая кислота



Раствор 1-(4-изопропилтиофен-2-ил)этанола (пример 74, стадия (a)) (1 г) в 1,4-диоксане (10 мл) при 60°C осторожно добавляли к раствору гидроксида натрия (1,19 г) в водном гипохлорите натрия (8%, 50 мл). Полученную смесь нагревали до 75°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться и водную фазу промывали DCM (50 мл). Водную фазу обрабатывали водным раствором бисульфита натрия (10%, 20 мл) и осторожно подкисляли концентрированной соляной кислотой. Полученную смесь экстрагировали DCM (3 $\times$ 50 мл). Объединенные органические растворы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением желтого масла. Очистку осуществляли посредством препаративной HPLC (SunfireTM, градиент: 5-95% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие продукт, объединяли, выпаривали и сушили под глубоким вакуумом с получением указанного в подзаголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,5 г.

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 12.95 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7.51-7.49 (m, 1H), 2.94 (септет, $J = 6,9$ Гц, 1H), 1.20 (d, $J = 6,9$ Гц, 6H).

c) (9-(2-Фтор-3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(4-изопропилтиофен-2-ил)метанон

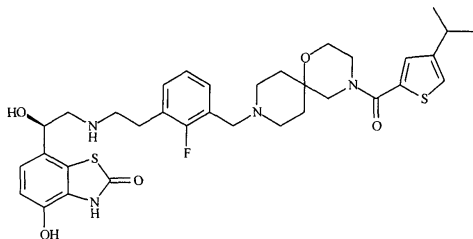


О-(7-Азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (0,2 г) при 0°C добавляли к раствору 2-(3-(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-илметил)-2-фторфенил)этанола (пример 67, стадия (f)) (0,13 г), 4-изопропилтиофен-2-карбоновой кислоты (пример 74, стадия (b)) (0,07 г) и триэтиламина (0,23 мл) в DMF (7 мл). Полученный желтый раствор оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение 2 ч. Смесь распределяли между этилацетатом (100 мл) и рассолом (100 мл), органический слой промывали рассолом (2 $\times$ 100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Полученную смолу очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом от 47,5:47,5:5 изогексан:этилацетат:триэтиламин до 95:5 этилацетат:триэтиламин. Фракции, содержащие продукт, объединяли, добавляли толуол (200 мл) и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в подзаголовке соединения в виде прозрачной смолы. Выход 0,23 г.

m/z 461 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (APCI).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$, 90°C) δ 7.30 - 7.14 (m, 4H), 7.05-7.00 (m, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.68-3.58 (m, 6H), 3.51-3.47 (m, 2H), 2.98-2.92 (m, 1H), 2.75 (t, $J = 7,3$ Гц, 2H), 2.70 (s, 2H), 2.41-2.34 (m, 4H), 1.75-1.68 (m, 2H), 1.56-1.47 (m, 2H), 1.21 (d, $J = 6,9$ Гц, 6H).

d) Дитрифторацетат (R)-7-(2-(2-фтор-3-((4-(4-изопропилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она



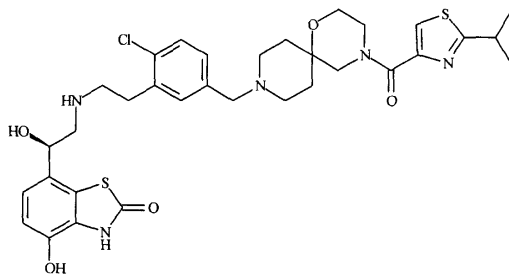
Трифторуксусную кислоту (0,031 мл) при 0°C добавляли к раствору (9-(2-фтор-3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(4-изопропилтиофен-2-ил)метанона (пример 74, стадия (с)) (0,18 г) в DCM (5 мл). Смесь перемешивали в течение 5 мин, затем добавляли периодинан Десса-Мартина (0,25 г). Полученный желтый раствор оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли смесь насыщенного раствора тиосульфата натрия (5 мл), насыщенного раствора бикарбоната натрия (5 мл) и этилацетата (20 мл) и полученную смесь интенсивно перемешивали в течение 10 мин. Водную фазу отделяли и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенные органические растворы промывали рассолом (20 мл), подкисляли несколькими каплями уксусной кислоты, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в метаноле (5 мл), затем добавляли уксусную кислоту (0,023 мл) и гидрохлорид (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия (d)) (0,13 г) и смесь перемешивали в течение 5 мин, после чего охлаждали на ледяной бане. Затем добавляли цианоборгидрид натрия (0,025 г), смесь оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение ночи. Растворитель выпаривали в вакууме. Очистку осуществляли посредством хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом от 94,5:5:0,5 до 89:10:1 DCM:метанол:водный аммиак '880'. Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали в вакууме. Дополнительную очистку осуществляли посредством препаративной HPLC (Sunfire™, градиент: 10-40% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие продукт, объединяли, выпаривали в вакууме и остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,13 г.

m/z 669(M+H)⁺(APCI).

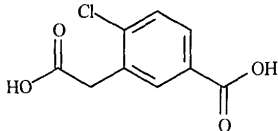
¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 11.26 (s, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.25 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 6.94 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6.78 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4.93 (dd, J = 8,3,4,7 Гц, 1H), 4.35-4.31 (m, 2H), 3.73-3.62 (m, 4H), 3.54 (s, 2H), 3.26 - 3.03 (m, 10H), 2.94 (септет, J = 7 Гц, 1H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.85-1.71 (m, 2H), 1.21 (d, J = 6,9 Гц, 6H). Пять заменяемых протонов не наблюдались.

Пример 75.

Дитрифторацетат (R)-7-(2-(2-хлор-5-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспи-ро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она



а) 3-(Карбоксиметил)-4-хлорбензойная кислота

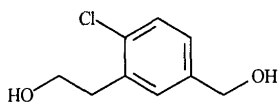


Гидроксид калия (1,549 г) в воде (15 мл) добавляли к суспензии 4-хлор-3-(цианометил)бензойной кислоты (2,07 г) в этаноле (15 мл) и полученный раствор кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч, затем оставляли охлаждаться. Смесь концентрировали в вакууме для удаления этанола и затем добавляли водой и дважды промывали этилацетатом. Органические фазы отбрасывали, а водную фазу подкисляли до pH 1 с помощью концентрированной соляной кислоты и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения в виде бледно-коричневого твердого вещества.

Выход 2,06 г.

m/z 214(M⁺)(EI)

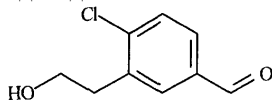
б) 2-(2-Хлор-5-(гидроксиметил)фенил)этанол



Раствор комплекса боран-метилсульфид (2 М в THF, 12,0 мл) в течение 3 мин порциями добавляли к суспензии 3-(карбоксиметил)-4-хлорбензойной кислоты (пример 75, стадия (а)) (2,06 г) в сухом THF (30 мл) при комнатной температуре. Полученную густую суспензию с выделяющимися пузырьками перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. Охлажденную смесь гасили посредством порционного добавления метанола (10 мл) в течение 2 мин. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем концентрировали на диоксиде кремния и очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, элюируя 5%-ным метанолом в дихлорметане, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,983 г.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.35 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7.28 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7.18 (dd, $J = 8,2, 2,1$ Гц, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.89 (t, $J = 6,7$ Гц, 2H), 3.02 (t, $J = 6,5$ Гц, 2H). Два заменяемых протона не наблюдались.

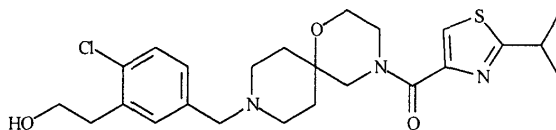
с) 4-Хлор-3-(2-гидроксиэтил)бензальдегид



Диоксид марганца(IV) (1,00 г) добавляли к раствору 2-(2-хлор-5-(гидроксиметил)фенил)этанола (пример 75, стадия (b)) (0,205 г) в DCM (10 мл) и полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь затем фильтровали через целит, тщательно промывая набивку фильтра DCM. Фильтрат и промывки концентрировали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения в виде бесцветного масла. Выход 0,159 г.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.97 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 2,0$, 1H), 7.70 (dd, $J = 2,0, 8,2$, 1H), 7.53 (t, $J = 6,7$, 1H), 3.94 (dd, $J = 6,4, 11,6$, 2H), 3.10 (t, $J = 6,6$, 2H), 1.46 (t, $J = 5,2$, 1H).

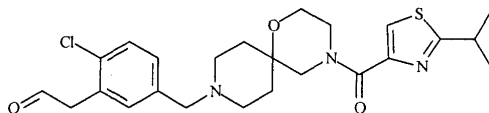
d) (9-(4-Хлор-3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанол



Раствор трифторацетата (2-изопропилтиазол-4-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона (пример 22, стадия (b)) (0,178 г) в NMP (2 мл) обрабатывали уксусной кислотой (0,032 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Затем добавляли раствор 4-хлор-3-(2-гидроксиэтил)бензальдегида (пример 75, стадия (c)) (0,154 г) в NMP (3 мл), полученный раствор перемешивали в течение 1 ч и затем обрабатывали триацетоксиборгидридом натрия (0,181 г) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли еще триацетоксиборгидрид натрия (0,404 г) и смесь перемешивали в течение дополнительных 6 ч, затем вливали в насыщенный бикарбонат натрия и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты три раза промывали водой, один раз рассолом, затем сушили над безводным сульфатом магния и очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью 1:2:97 триэтиламин:метанол:дихлорметан, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде бесцветной смолы. Выход 0,157 г.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$, 90°C) δ 7.90 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7.24 (d, $J = 1,4$ Гц, 1H), 7.11 (dd, $J = 8,2, 1,8$ Гц, 1H), 4.37 (t, $J = 5,3$ Гц, 1H), 3.73-3.56 (m, 8H), 3.41 (s, 2H), 3.35-3.28 (m, 1H), 2.85 (t, $J = 6,9$ Гц, 2H), 2.41-2.10 (m, 4H), 1.75-1.62 (m, 2H), 1.60-1.46 (m, 2H), 1.36 (d, $J = 6,7$ Гц, 6H).

e) 2-(2-Хлор-5-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенил)ацетальдегид

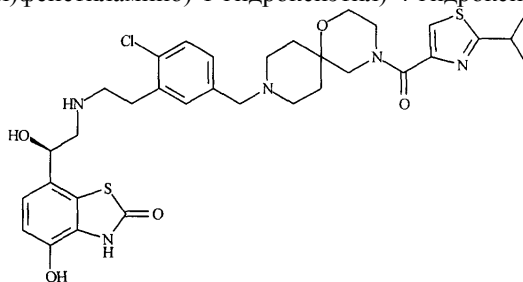


Раствор (9-(4-хлор-3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанона (пример 75, стадия (d)) (0,152 г) в DCM (5 мл) охлаждали в ледяной воде, обрабатывали трифторуксусной кислотой (0,049 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Добавляли периодинан Десса-Мартина (0,205 г), затем смесь удаляли из охлаждающей бани и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Раствор разбавляли насыщенным раствором тиосульфата натрия (5 мл), насыщенным раствором бикарбонат натрия (5 мл) и этилацетатом (5 мл) и полученную смесь интенсивно перемешивали в течение 10 мин. Смесь затем дважды экстрагировали этилацетатом, объединенные органические фазы промывали рассолом, подкисляли уксусной кислотой (0,1 мл), сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме с получением неочищенного указанного в подзаголовке

соединения в виде желтой смолы. Выход 0,197 г.

m/z 476 ($M+H$)⁺ (APCI).

г) Дитрифторацетат (R)-7-(2-(2-хлор-5-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenзо[d]тиазол-2(3H)-он



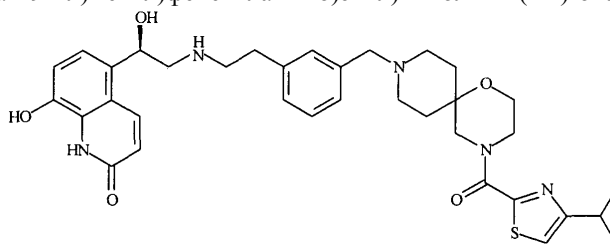
Раствор гидрохлорида (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenзо[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия (d)) (0,145 г) в метаноле (2 мл) обрабатывали уксусной кислотой (0,024 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Затем добавляли раствор 2-(2-хлор-5-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенил)ацетальдегида (пример 75, стадия (e)) (0,197 г) в метаноле (3 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, после чего охлаждали на ледяной воде и обрабатывали цианоборгидридом натрия (0,039 г). Охлаждающую баню удаляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 140 мин, после чего обрабатывали дополнительным количеством цианоборгидрида натрия (0,040 г). Смесь затем перемешивали в течение ночи. На следующее утро смесь гасили каплей воды и раствор фильтровали и очищали посредством препаративной HPLC (Sunfire™, градиент: 15-35% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие продукт, концентрировали в вакууме и три раза подвергали совместному выпариванию из ацетонитрила с получением бесцветного остатка. Остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением твердого вещества, которое собирали фильтрацией, промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме при комнатной температуре с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,077 г.

m/z 686/688 ($M+H$)⁺ (APCI).

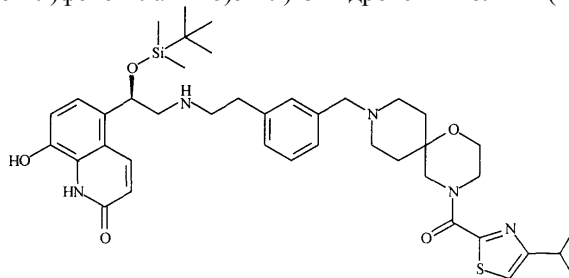
¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 7.94 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7.48-7.39 (m, 2H), 6.94 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6.77 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 4.91 (dd, J = 8,5, 4,9 Гц, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.75-3.60 (m, 6H), 3.52-2.96 (m, 1H), 2.09-1.90 (m, 2H), 1.83-1.62 (m, 2H), 1.35 (d, J = 6,9 Гц, 6H). Шесть заменяемых протонов не наблюдались.

Пример 76.

Дитрифторацетат (R)-8-гидрокси-5-(1-гидрокси-2-(3-((4-(4-изопропилтиазол-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-она



а) (R)-5-(1-(трет-Бутилдиметилсилилокси)-2-(3-((4-(4-изопропилтиазол-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-он

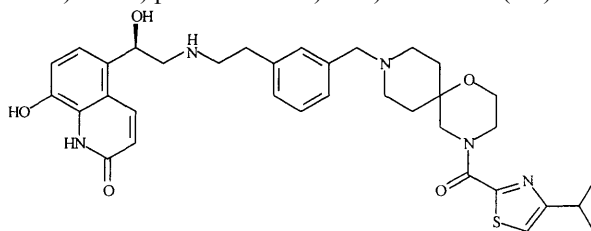


Раствор (9-(3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(4-изопропилтиазол-2-ил)метанона (пример 66, стадия (c)) (0,195 г) в DCM (20 мл) обрабатывали трифторуксусной кислотой (0,034 мл), а затем периодином Десса-Мартина (0,242 г) и полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 40 мин. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным раствором тиосульфата натрия (20 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и этилацетатом (30 мл) и интенсивно перемешивали в течение 5 мин. Смесь дважды экстрагировали этилацетатом, объединенные органические вещества

промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом натрия и фильтровали. К этому раствору добавляли уксусную кислоту (0,025 мл) и затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (3 мл) и добавляли к раствору (R)-5-(2-амино-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)-8-гидроксихиолин-2(1H)-она (WO 2004106333) (191 мг) в метаноле (15 мл). Смесь охлаждали до 0°C и одной порцией добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,140 г). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток распределяли между этилацетатом и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, используя 9%-ный метанол в дихлорметане с 1% водного аммиака '880' в качестве растворителя. Чистые фракции выпаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,133 г.

m/z 760(M+H)⁺ (APCI).

b) Дитрифторацетат (R)-8-гидрокси-5-(1-гидрокси-2-(3-((4-(4-изопропилтиазол-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)хиолин-2(1H)-она



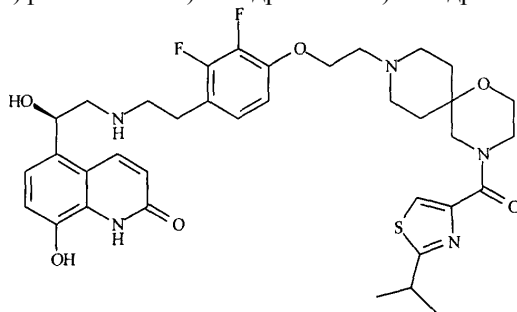
Тригидрофторид триэтиламина (0,034 мл) в метаноле (1 мл) добавляли к раствору (R)-5-(1-(трет-бутилдиметилсилилокси)-2-(3-((4-(4-изопропилтиазол-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)-8-гидроксихиолин-2(1H)-она (пример 76, стадия (a)) (0,133 г) в THF (4 мл) и реакционную смесь оставляли стоять при 20°C в течение 18 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (Sunfire™, градиент: 10-40% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие целевое соединение, выпаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения. Выход 0,090 г.

m/z 646 (M+H)⁺ (APCI).

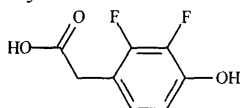
¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 8.17 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.44-7.33 (m, 4H), 7.14 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7.00 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6.54 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 5.38-5.33 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.78-3.74 (m, 2H), 4.13-3.47 (m, 4H), 3.28 (t, J = 8,2 Гц, 2H), 3.21-3.00 (m, 9H), 2.09-1.99 (m, 2H), 1.84-1.72 (m, 2H), 1.26 (d, J = 6,8 Гц, 6H). Шесть заменяемых протонов не наблюдались.

Пример 77.

Дитрифторацетат (R)-5-(2-(2,3-дифтор-4-(2-(4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этокси)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-8-гидроксихиолин-2(1H)-она



a) 2-(2,3-Дифтор-4-гидроксифенил)уксусная кислота

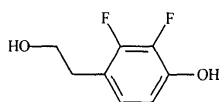


Раствор трибромид бора (1M в DCM, 13,4 мл) добавляли по каплям к суспензии 2-(2,3-дифтор-4-метоксифенил)уксусной кислоты (1,18 г) в DCM (5 мл) при -78°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до -78°C и добавляли раствор трибромид бора (1M в DCM, 13,4 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь вливали на лед. Полученный водный раствор экстрагировали DCM (5 × 50 мл). Водную фазу затем экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл). Органические растворы объединяли, промывали рассолом (50 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде желто-коричневого твердого вещества. Выход 1,09 г.

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO) δ 12.43 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 6.91 (td, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 6.72 (td, J =

8,3, 1,8 Гц, 1H), 3.54 (s, 2H).

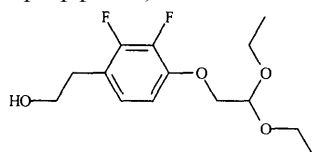
b) 2,3-Дифтор-4-(2-гидроксиэтил)фенол



Раствор комплекса борандиметилсульфид (2 М в THF, 14,4 мл) при 0°C добавляли по каплям к раствору 2-(2,3-дифтор-4-гидроксифенил)уксусной кислоты (пример 77, стадия (a)) (1,08 г) в тетрагидрофуране (25 мл) и полученную смесь оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили метанолом и когда образование пузырьков прекращалось, растворитель выпаривали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом от 4:1 изогексан:этилацетат до этилацетата. Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,95 г.

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 10,08 (s, 1H), 6.87 (td, $J = 8,3, 2,2$ Гц, 1H), 6.69 (td, $J = 8,4, 1,9$ Гц, 1H), 4.68 (t, $J = 5,3$ Гц, 1H), 3.58-3.49 (m, 2H), 2.66 (t, $J = 7,0$ Гц, 2H).

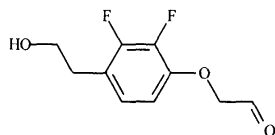
c) 2-(4-(2,2-Диэтоксиэтокси)-2,3-дифторфенил)этанол



Карбонат цезия (0,99 г) добавляли к раствору 2,3-дифтор-4-(2-гидроксиэтил)фенола (пример 77, стадия (b)) (0,44 г) и 2-бром-1,1-диэтоксиэтана (0,4 мл) в DMF (10 мл). Полученную суспензию нагревали при 90°C в течение 18 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться и вливали в воду (100 мл). Водную смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (3×100 мл). Объединенные органические растворы промывали водой (200 мл) и рассолом (200 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом от изогексана до 1:1 этилацетат:изогексан. Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде желтого масла. Выход 0,49 г.

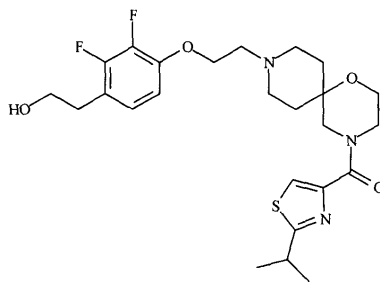
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 7.06-6.93 (m, 2H), 4.81 (t, $J = 5,1$ Гц, 1H), 4.70 (t, $J = 5,3$ Гц, 1H), 4.02 (d, $J = 5,4$ Гц, 2H), 3.73-3.62 (m, 2H), 3.61-3.50 (m, 4H), 2.71 (t, $J = 6,9$ Гц, 2H), 1.13 (t, $J = 7,0$ Гц, 6H).

d) 2-(2,3-Дифтор-4-(2-гидроксиэтил)фенокси)ацетальдегид



Концентрированную соляную кислоту (5 мл) добавляли к раствору 2-(4-(2,2-диэтоксипрокси)-2,3-дифторфенил)этанола (пример 77, стадия (с)) (0,49 г) в 1,4-диоксане (10 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Смесь осторожно разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические вещества промывали водой (50 мл) и рассолом (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением указанного в подзаголовке соединения, которое использовали непосредственно. Выход 0,31 г.

е) (9-(2-(2,3-Дифтор-4-(2-гидроксиэтил)фенокси)этил)-1-окса-4,9-дiazаспиرو[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанон

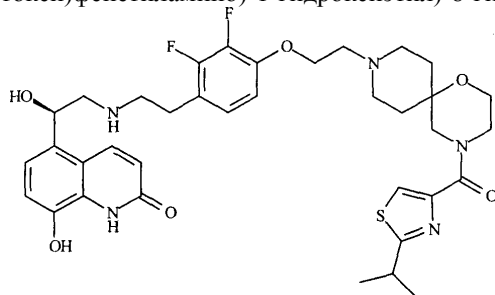


Трифторацетат (2-изопропилтиазол-4-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона (пример 22, стадия (b)) (0,5 г) добавляли к раствору 2-(2,3-дифтор-4-(2-гидроксиэтил)фенокси)ацетальдегида (пример 77, стадия (d)) (0,31 г) в N-метил-2-пирролидиноне (10 мл) и уксусной кислоте (0,07 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем охлаждали на ледяной бане. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,38 г) и реакцию смесь оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом (100 мл) и водой (100 мл). Водную фазу подщелачивали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл). Объединенные органические растворы промывали водой (100 мл) и рассолом (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом от 47,5:47,5:5 изогексан:этилацетат:триэтиламин до 5% триэтиламина в этилацетате. Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде прозрачной смолы. Выход 0,41 г.

m/z 510(M+H)⁺ (APCI).

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 7.93 (s, 1H), 7.06-6.85 (m, 2H), 4.58-4.36 (m, 1H), 4.13 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 3.73-3.51 (m, 8H), 3.36-3.23 (m, 1H), 2.76-2.63 (m, 4H), 1.76-1.45 (m, 4H), 1.35 (d, J = 6,9 Гц, 6H) + 4 протона, скрытых пиком DMSO.

ф) Дитрифторацетат (R)-5-(2-(2,3-дифтор-4-(2-(4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этокси)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-8-гидроксифинолин-2(1H)-она



Трифторуксусную кислоту (0,03 мл) при 0°C добавляли к раствору (9-(2-(2,3-дифтор-4-(2-гидроксиэтил)фенокси)этил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанона (пример 77, стадия (e)) (0,18 г) в DCM (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин, затем добавляли периодидан Десса-Мартина (0,225 г). Смесь оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение 1 ч. Добавляли насыщенный раствор тиосульфата натрия (5 мл), насыщенный раствор бикарбоната натрия (5 мл) и этилацетат (20 мл) и смесь интенсивно перемешивали в течение 5 мин. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенные органические вещества промывали рассолом (20 мл), подкисляли несколькими каплями уксусной кислоты, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток перерастворяли в метаноле (5 мл), добавляли уксусную кислоту (0,02 мл) и (R)-5-(2-амино-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)-8-гидроксифинолин-2(1H)-он

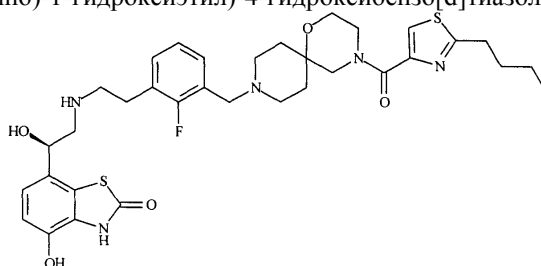
(WO 2004106333) (0,12 г), смесь перемешивали в течение 5 мин и охлаждали на ледяной бане. Затем добавляли цианоборгидрид натрия (0,033 г), реакцию смесь оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством хроматография на силикагеле, элюируя градиентом от 94,5:5:0,5 до 89:10:1 DCM:метанол:аммиак '880'. Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали. Остаток растворяли в THF (5 мл), добавляли тригидрофторид триэтиламина (0,17 мл) и смесь перемешивали в течение ночи. Растворитель выпаривали и остаток дважды подвергали азеотропной перегонке с толуолом. Очистку осуществляли посредством препаративной HPLC (Sunfire™, градиент: 10-30% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие продукт, объединяли, выпаривали и растирали с эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,11 г.

m/z 712(M+H)⁺ (APCI).

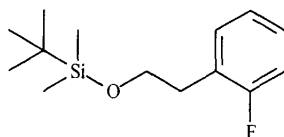
¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 8.18 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.18-6.96 (m, 4H), 6.54 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 5.36 (dd, J = 8,7, 4,1 Гц, 1H), 4.50-4.42 (m, 2H), 3.76-3.65 (m, 6H), 3.62-3.54 (m, 2H), 3.44-2.98 (m, 11H), 2.12-2.01 (m, 2H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.35 (d, J = 6,7 Гц, 6H). Шесть заменяемых протонов не наблюдались.

Пример 78.

Дитрифторацетат (R)-7-(2-(3-((4-(2-бутилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-2-фторфенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она



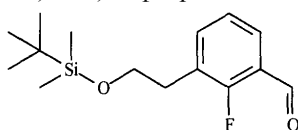
а) трет-Бутил(2-фторфенетокси)диметилсилан



трет-Бутилдиметилсилилхлорид (6,45 г) добавляли к перемешиваемому раствору 2-(2-фторфенил)этанола (5,00 г) и 1H-имидазола (7,29 г) в сухом DMF (30 мл) и охлаждали на ледяной бане. Через 45 мин реакцию смесь разбавляли этилацетатом, промывали три раза водой и выпаривали в вакууме. Полученную смолу растворяли в изогексане и наносили на силикагелевую колонку, элюируя изогексаном, а затем смесью 1:3 этилацетат:изогексан, с получением продукта в виде масла. Выход 9,0 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.28-7.18 (m, 2H), 7.13-7.00 (m, 2H), 3.84 (t, J=6,8 Гц, 2H), 2.89 (t, J=7,2 Гц, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,008 (s, 6H).

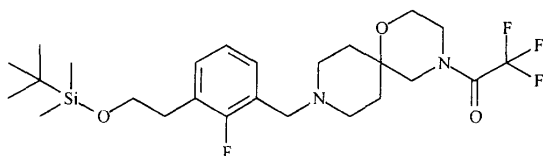
б) 3-(2-(трет-Бутилдиметилсилилокси)этил)-2-фторбензальдегид



трет-Бутил(2-фторфенетокси)диметилсилан (пример 78, стадия (а)) (5,00 г) добавляли в течение 5 мин к перемешиваемому раствору втор-бутиллития (1,4 молярный раствор в циклогексане, 14,0 мл) и N1-(2-(диметиламино)этил)-N1,N2,N2-триметилэтан-1,2-диамина (4,10 мл) в THF (25 мл) и охлаждали до -78°C. Через 2 ч добавляли N,N-диметилформамид (10,06 г), реакцию смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч и затем охлаждающую баню удаляли. После дополнительных 0,5 ч реакцию смесь гасили водой. Добавляли этилацетат (300 мл) и реакцию смесь промывали водой (3 × 150 мл), 2 М HCl (2 × 50 мл), водой (2 × 50 мл), рассолом, затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения в виде масла. Выход 5,3 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,40 (s, 1H), 7.76 (dt, J= 2,0 и 6,8 Гц, 1H), 7.54 (dt, J= 1,6 и 7,2 Гц, 1H), 7.21 (t, J=7,2 Гц, 1H), 3.88 (t, J=5,2 Гц, 2H), 2.95 (dt, J= 1,2 и 6,4 Гц, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,008 (s, 6H).

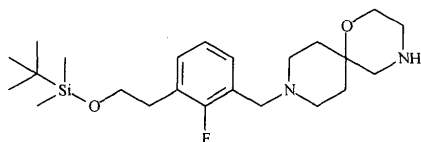
с) 1-(9-(3-(2-(трет-Бутилдиметилсилилокси)этил)-2-фторбензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)-2,2,2-трифторэтанон



3-(2-(трет-Бутилдиметилсилилокси)этил)-2-фторбензальдегид (пример 78, стадия (b)) (2,159 г) добавляли к перемешиваемому раствору трифторацетата 2,2,2-трифтор-1-(1-окса-4,9-дизаспиرو[5.5]ундекан-4-ил)этанона (пример 12, стадия (d)) (2,80 г) и уксусной кислоты (0,438 мл) в NMP (25 мл). Через 5 мин добавляли триацетоксидборгидрид натрия (3,24 г). Через 16 ч добавляли воду и смесь распределяли между водой (250 мл) и этилацетатом (250 мл). Этилацетатный раствор промывали водой (3 × 250 мл) и рассолом, затем выпаривали досуха. В результате очистки посредством хроматографии на силикагеле, элюируя смесью 20:1:1 изогексан:этилацетат:триэтиламин, получали указанное в подзаголовке соединение в виде смолы. Выход 2,5 г.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.27-7.20 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 3.84 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H), 3.80-3.77 (m, 2H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.64-3.58 (m, 3H), 3.56 (s, 1H), 3.41 (s, 1H), 2.90 (q, $J = 6,4$ Гц, 2H), 2.69-2.62 (m, 1H), 2.52-2.44 (m, 1H), 2.43-2.35 (m, 1H), 1.92-1.80 (m, 2H), 1.72-1.60 (m, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

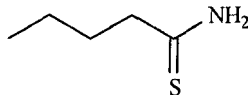
d) 9-(3-(2-(трет-Бутилдиметилсилилокси)этил)-2-фторбензил)-1-окса-4,9-дизаспиرو[5.5]ундекан



Водный аммиак '880' (3,0 мл) добавляли к перемешиваемому раствору 1-(9-(3-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)-2-фторбензил)-1-окса-4,9-дизаспиرو[5.5]ундекан-4-ил)-2,2,2-трифторэтанона (пример 78, стадия (c)) (2,5 г) в MeOH (10 мл). Через 1 ч реакционную смесь упаривали досуха. Добавляли ацетонитрил, раствор упаривали досуха в вакууме, и процесс повторяли три раза с получением указанного в подзаголовке соединения в виде масла. Выход 2,07 г. Использовали непосредственно.

m/z 423(M+H) $^+$ (APCI).

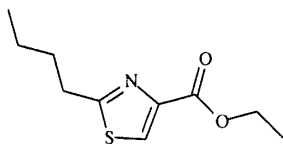
e) Пентантиоамид



Пентасульфид фосфора (5,56 г) добавляли к перемешиваемой суспензии пентантиоамида (10,0 г) в метил-трет-бутиловом эфире (300 мл). Через 16 ч смесь фильтровали через целит и выпаривали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения в виде желтого масла. Выход 11,4 г.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 9.35-9.23 (br s, 1H), 9.15-9.05 (br s, 1H), 2.52-2.42 (m, 2H), 1.68-1.55 (m, 2H), 1.35-1.22 (m, 2H), 0,87 (t, $J = 7,6$ Гц, 3H).

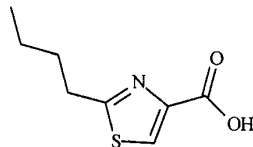
f) Этил-2-бутилтиазол-4-карбоксилат



Этил-3-бром-2-оксопропаноат (6,76 мл) добавляли очень осторожно к перемешиваемому раствору пентантиоамида (пример 78, стадия (e)) (6,30 г) в этаноле (100 мл). Раствор затем кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и выпаривали в вакууме. В результате очистки посредством хроматографии на силикагеле, элюируя смесью 1:6 этилацетат: изогексан, получали указанное в подзаголовке соединение в виде желтого масла. Выход 6,5 г.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.05 (s, 1H), 4.42 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3.02-3.05 (m, 2H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.50-1.38 (m, 5H), 0,95 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H).

g) 2-Бутилтиазол-4-карбоновая кислота

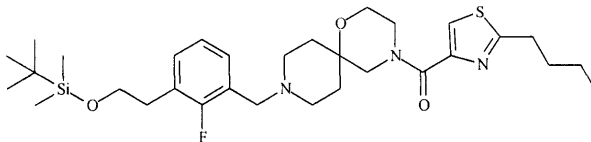


Гидроксид лития (5,00 г) добавляли к перемешиваемой смеси этил-2-бутилтиазол-4-карбоксилата (пример 78, стадия (f)) (6,50 г) в THF (80 мл) и воды (20 мл). Через 16 ч добавляли концентрированную

соляную кислоту (10 мл) и раствор концентрировали до приблизительно 40 мл. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и рассолом. Водный слой экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества. Выход 4,6 г.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8.18 (s, 1H), 3.11-3.03 (m, 2H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.52-1.38 (m, 2H), 0,97 (t, $J=7,2$ Гц, 3H). Один заменяемый протон не наблюдался.

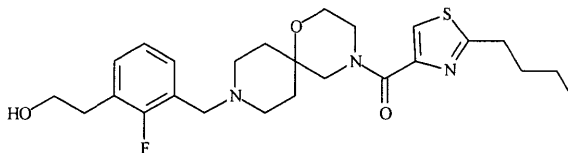
h) (9-(3-(2-(трет-Бутилдиметилсилилокси)этил)-2-фторбензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-бутилтиазол-4-ил)метанол



2-(3H-[1,2,3]Триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоурония гексафторфосфат(V) (0,378 г) добавляли к перемешиваемому раствору 2-бутилтиазол-4-карбоновой кислоты (пример 78, стадия (g)) (0,193 г), 9-(3-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)-2-фторбензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро [5.5] ундекана (пример 78, стадия (d)) (0,4 г) и триэтиламина (0,383 г) в DMF (4 мл). Через 1 ч реакционную смесь распределяли между водой и этилацетатом. Этилацетатный слой дважды промывали водой и рассолом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали в вакууме. В результате очистки посредством хроматографии на силикагеле, элюируя смесью 7:1:0,5 изогексан:этилацетат:триэтиламин, получали указанное в подзаголовке соединение в виде смолы. Выход 0,35 г.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$, 90°C) δ 7.94 (s, 1H), 7.30-7.16 (m, 2H), 7.13-7.05 (m, 1H), 3.88-3.80 (m, 2H), 3.74-3.62 (m, 6H), 3.55-3.49 (m, 2H), 3.09-3.00 (m, 2H под пиком воды), 2.87-2.79 (m, 2H), 2.49-2.32 (m, 4H), 1.84-1.68 (m, 4H), 1.62-1.51 (m, 2H), 1.50-1.39 (m, 2H), 0,97 (t, $J = 7,9$ Гц, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

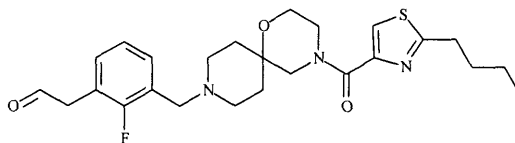
i) (2-Бутилтиазол-4-ил)(9-(2-фтор-3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанол



ТВАФ (1М раствор в THF, 2,0 мл) добавляли к раствору (9-(3-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)-2-фторбензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-бутилтиазол-4-ил)метанона (пример 78, стадия (h)) (0,350 г) в THF (4 мл). Через 0,5 ч раствор концентрировали. В результате очистки посредством хроматографии на силикагеле, элюируя смесью 10:1 этилацетат:триэтиламин, получали указанное в подзаголовке соединение в виде смолы. Выход 0,24 г.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$, 90°C) δ 7.88 (s, 1H), 7.22-7.13 (m, 2H), 7.03 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4.35 (t, $J = 5,2$ Гц, 1H), 3.68-3.56 (m, 12H), 3.48 (s, 2H), 3.00 (t, $J = 7,5$ Гц, 2H), 2.75 (t, $J = 7,5$ Гц, 2H), 2.44-2.28 (m, 4H), 1.78-1.65 (m, 2H), 1.45-1.33 (m, 2H), 0,91 (t, $J = 7,5$ Гц, 3H).

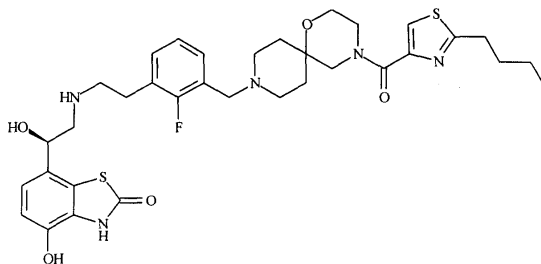
j) 2-(3-((4-(2-Бутилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-2-фторфенил)ацетальдегид



Периодинан Десса-Мартина (0,278 г) добавляли к перемешиваемому раствору (2-бутилтиазол-4-ил)(9-(2-фтор-3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона (пример 78, стадия (i)) (0,240 г) и трифторуксусной кислоты (0,058 мл) в DCM (5 мл). Через 1 ч добавляли этилацетат (30 мл), а затем смесь насыщенного раствора тиосульфата натрия (5 мл) и насыщенного раствора бикарбоната натрия (5 мл). Реакционную смесь тщательно встряхивали и разделяли. Этилацетатный раствор промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, водой и рассолом. Добавляли уксусную кислоту (0,08 мл), раствор сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме (температура бани приблизительно 30°C) с получением указанного в подзаголовке соединения в виде смолы. Выход 0,24 г. Использовали непосредственно.

m/z 474 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (APCI).

к) Дитрифторацетат (R)-7-(2-(3-((4-(2-бутилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-2-фторфенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она



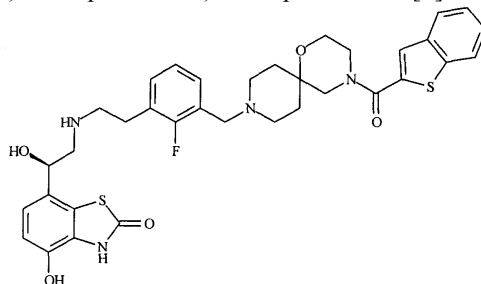
Уксусную кислоту (0,044 мл) добавляли к перемешиваемому раствору гидрохлорида (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия (d)) (0,200 г) и 2-(3-((4-(2-бутилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-2-фторфенил)ацетальдегида (пример 78, стадия (j)) (0,240 г) в MeOH (10 мл). Через 1 мин добавляли цианоборгидрид натрия (0,064 г). Через 1,5 ч реакционную смесь фильтровали и очищали посредством HPLC (Sunfire™, градиент: 10-40% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие чистый продукт, объединяли и выпаривали в вакууме. Добавляли ацетонитрил (200 мл) и раствор упаривали в вакууме до смолы. Этот процесс повторяли дважды. Добавляли диэтиловый эфир и указанное в заголовке соединение собирали в виде твердого вещества. Выход 0,15 г.

m/z 684 (M+H)⁺ (APCI).

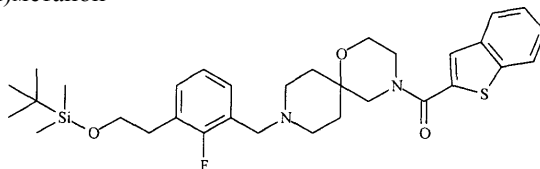
¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 11.28 (br s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.52-7.37 (m, 2H), 7.25 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 6.93 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6.77 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 4.94-4.87 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.70 (br s, 6H), 3.63 (s, 2H), 3.28-2.92 (m, 10H), 2.06-1.94 (m, 2H), 1.82-1.66 (m, 4H), 1.43-1.31 (m, 2H), 0,90 (t, J = 7,6 Гц, 3H). Пять заменяемых протонов не наблюдались.

Пример 79.

Дитрифторацетат (R)-7-(2-(3-((4-(бензо[b]тиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-2-фторфенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она



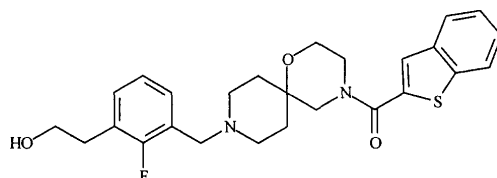
а) Бензо[b]тиофен-2-ил(9-(3-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)-2-фторбензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанол



2-(3H-[1,2,3]Триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоурония гексафторфосфат(V) (0,378 г) добавляли к перемешиваемому раствору бензо[b]тиофен-2-карбоновой кислоты (0,186 г), 9-(3-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)-2-фторбензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекана (пример 78, стадия (d)) (0,40 г) и триэтиламина (0,383 г) в DMF (4 мл). Через 1 ч реакционную смесь распределяли между водой и этилацетатом. Этилацетатный слой дважды промывали водой и один раз рассолом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали в вакууме. В результате очистки посредством хроматографии на силикагеле, элюируя смесью 7:1:0,5 изогексан:этилацетат:триэтиламин, получали указанное в подзаголовке соединение в виде смолы. Выход 0,38 г.

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO) δ 8.14-8.08 (m, 1H), 8.05-7.99 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.33-7.23 (m, 2H), 7.14 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 3.86 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 3.81-3.72 (m, 4H), 3.63 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 2.86 (t, J = 7,4 Гц, 2H), 2.46-2.34 (m, 2H), 1.89-1.81 (m, 2H), 1.66-1.52 (m, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

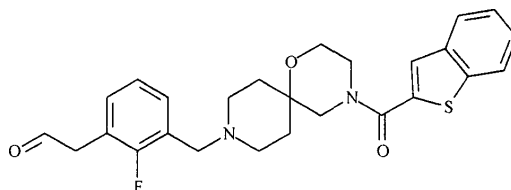
б) Бензо[b]тиофен-2-ил(9-(2-фтор-3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанол



TBAF (1M раствор в THF, 2 мл) добавляли к раствору бензо[b]тиофен-2-ил(9-(3-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)-2-фторбензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона (пример 79, стадия (a)) (0,370 г) в THF (4 мл). Через 0,5 ч раствор концентрировали. В результате очистки посредством хроматографии на силикагеле, элюируя смесью 10:1 этилацетат:триэтиламин, получали указанное в подзаголовке соединение в виде смолы. Выход 0,26 г.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$, 90°C) δ 7.99-7.95 (m, 1H), 7.93-7.88 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.17 (q, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7.01 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4.39-4.33 (m, 1H), 3.72-3.57 (m, 4H), 3.54 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.75 (t, $J = 7,6$ Гц, 2H), 2.46-2.32 (m, 4H), 1.80-1.71 (m, 2H), 1.58-1.48 (m, 2H).

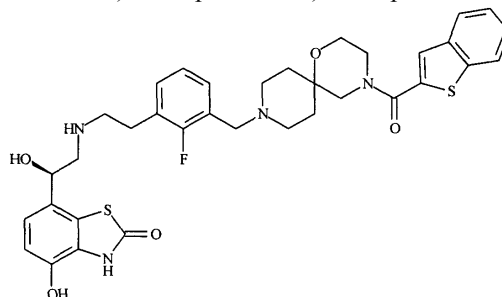
с) 2-(3-((4-(бензо[b]тиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-2-фторфенил)ацетальдегид



Периодинан Десса-Мартина (0,282 г) добавляли к перемешиваемому раствору бензо[b]тиофен-2-ил(9-(2-фтор-3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона (пример 79, стадия (b)) (0,240 г) и трифторуксусной кислоты (0,059 мл) в DCM (5 мл). Через 1 ч добавляли этилацетат (30 мл), а затем смесь насыщенного раствора тиосульфата натрия (5 мл) и насыщенного раствора бикарбоната натрия (5 мл). Реакционную смесь тщательно встряхивали и разделяли. Этилацетатный раствор промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, водой и рассолом. Добавляли уксусную кислоту (0,08 мл), затем раствор сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме (температура бани приблизительно 30°C) с получением указанного в подзаголовке соединения в виде смолы. Выход 0,24 г. Использовали непосредственно.

m/z 467 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (APCI).

d) Дитрифторацетат (R)-7-(2-(3-((4-(бензо[b]тиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-2-фторфениламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она



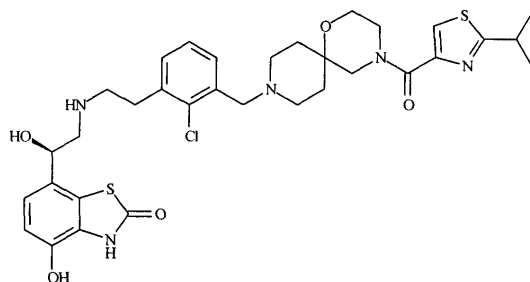
Уксусную кислоту (0,044 мл) добавляли к перемешиваемому раствору гидрохлорида (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия (d)) (0,203 г) и 2-(3-((4-(бензо[b]тиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-2-фторфенил)ацетальдегида (пример 79, стадия (c)) (0,240 г) в MeOH (10 мл). Через 1 мин добавляли цианоборгидрид натрия (0,081 г). Через 1,5 ч реакционную смесь фильтровали и очищали посредством препаративной HPLC (SunfireTM, градиент: 10-40% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие чистый продукт, объединяли и выпаривали в вакууме. Добавляли ацетонитрил (200 мл) и раствор упаривали в вакууме до смолы. Этот процесс повторяли дважды. Добавляли диэтиловый эфир и указанное в заголовке соединение собирали в виде твердого вещества. Выход 0,19 г.

m/z 677 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (APCI).

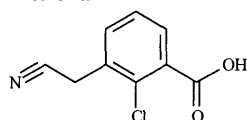
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$, 90°C) δ 11.28 (s, 1H), 8.00-7.95 (m, 1H), 7.92-7.88 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.50-7.38 (m, 4H), 7.25 (t, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6.94 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6.77 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4.90 (dd, $J = 4,2$ и 8,56 Гц, 1H), 4.35-4.19 (m, 2H), 3.76-3.68 (m, 4H), 3.59 (s, 2H), 3.27- 2.99 (m, 10H), 2.09-1.99 (m, 2H), 1.82-1.70 (m, 2H). Пять заменяемых протонов не наблюдались.

Пример 80.

Дитрифторацетат (R)-7-(2-(2-хлор-3-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фениламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она



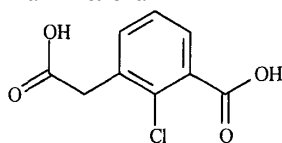
а) 2-Хлор-3-(цианометил)бензойная кислота



Раствор 3-(бромметил)-2-хлорбензойной кислоты (6,39 г) в DMF (75 мл) обрабатывали раствором цианида калия (3,34 г) в воде (25 мл) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли водой и дважды экстрагировали этилацетатом. Органические фазы отбрасывали, тогда как водную фазу осторожно подкисляли концентрированной соляной кислотой (25 мл), высвобождающийся HCN удаляли через отбеливающий раствор с помощью потока азота. После перемешивания в течение 2 ч водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы три раза промывали водой, один раз рассолом, затем сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме с получением неочищенного указанного в подзаголовке соединения в виде бледно-коричневого твердого вещества. Выход 4,12 г.

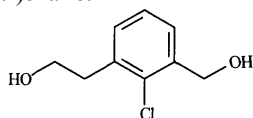
¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO) δ 7.73 (dd, J = 7,7, 1,5 Гц, 1H), 7.69 (dd, J = 7,8, 1,7 Гц, 1H), 7.48 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 4.16 (s, 2H) + 1 заменяемый протон не наблюдался.

б) 3-(Карбоксиметил)-2-хлорбензойная кислота



Гидроксид калия (2,976 г) в воде (30 мл) добавляли к суспензии 2-хлор-3-(цианометил)бензойной кислоты (пример 80, стадия (а)) (4,12 г) в этаноле (30 мл) и полученный раствор кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч, затем оставляли охлаждаться в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме для удаления этанола и затем разбавляли водой и дважды промывали этилацетатом. Органические фазы отбрасывали, тогда как водную фазу подкисляли до pH, равного 1, с помощью концентрированной соляной кислоты и три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме с получением неочищенного указанного в подзаголовке соединения в виде желтого твердого вещества. Выход 4,11 г. Использовали непосредственно.

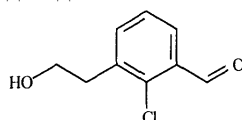
с) 2-(2-Хлор-3-(гидроксиметил)фенил)этанол



Раствор комплекса боран-метилсульфид (2М в THF, 20 мл) добавляли порциями в течение 5 мин к суспензии 3-(карбоксиметил)-2-хлорбензойной кислоты (пример 80, стадия (b)) (4,11 г) в сухом THF (100 мл) при комнатной температуре. Полученную пузырящуюся суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем кипятили с обратным холодильником в течение 60 мин и оставляли охлаждаться до комнатной температуры в течение ночи. Смесь гасили, добавляя порциями метанол (15 мл) в течение 15 мин. Смесь разбавляли дополнительным количеством метанола с получением раствора, который затем концентрировали в вакууме с получением сиропа. Сироп очищали посредством флэш-хроматография на диоксиде кремния с элюированием 2%-ным метанолом в дихлорметане с получением неочищенного указанного в подзаголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 1,44 г.

m/z 186(M⁺)(EI)

d) 2-Хлор-3-(2-гидроксиэтил)бензальдегид

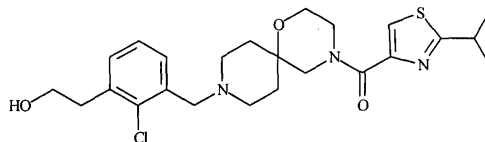


Диоксид марганца (IV) (1,599 г) добавляли к раствору 2-(2-хлор-3-(гидроксиметил)фенил)этанола (при-

мер 80, стадия (с)) (0,342 г) в DCM (20 мл) и полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь затем концентрировали на диоксиде кремния и очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, элюируя 25%-ным этилацетатом в изогексане, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде белого кристаллического твердого вещества. Выход 0,223 г.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,54 (d, $J = 0,8$ Гц, 1H), 7,83 (dd, $J = 7,7, 1,5$ Гц, 1H), 7,55 (dd, $J = 7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,35 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 3,94 (dd, $J = 11,0, 6,4$ Гц, 2H), 3,11 (t, $J = 6,6$ Гц, 2H), 1,46 (t, $J = 4,9$ Гц, 1H).

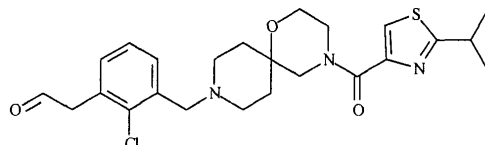
е) (9-(2-Хлор-3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанол



Раствор трифторацетата (2-изопропилтиазол-4-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона (пример 22, стадия (b)) (0,325 г) в NMP (3 мл) обрабатывали уксусной кислотой (0,067 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Затем добавляли раствор 2-хлор-3-(2-гидроксиэтил)бензальдегида (пример 80, стадия (d)) (0,217 г) в NMP (4 мл), полученный раствор перемешивали в течение 1 ч и затем обрабатывали триацетоксиборгидридом натрия (1,025 г). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем вливали в насыщенный бикарбонат натрия и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты три раза промывали водой, один раз рассолом, затем сушили над безводным сульфатом магния и очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью 1:2:97 триэтиламин:метанол:дихлорметан, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде бесцветной смолы. Выход 0,411 г.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$, 90°C) δ 7,91 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 7,30 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,24-7,16 (m, 2H), 4,36 (t, $J = 5,1$ Гц, 1H), 3,73 - 3,59 (m, 8H), 3,55 (s, 2H), 3,32 (септет, $J = 6,8$ Гц, 1H), 2,89 (t, $J = 7,0$ Гц, 2H), 2,46-2,40 (m, 1H), 2,40-2,28 (m, 1H), 2,17 (t, $J = 8,1$ Гц, 1H), 1,91 (квинтет, $J = 7,5$ Гц, 1H), 1,77-1,65 (m, 2H), 1,62-1,50 (m, 2H), 1,36 (d, $J = 6,5$ Гц, 6H).

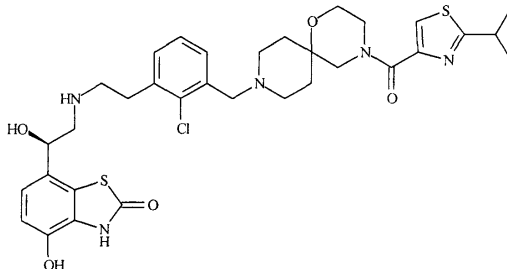
ф) 2-(2-Хлор-3-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенил)ацетальдегид



Раствор (9-(2-хлор-3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанона (пример 80, стадия (е)) (0,386 г) в DCM (5 мл) охлаждали на ледяной воде, обрабатывали трифторуксусной кислотой (0,125 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Добавляли периодинан Десса-Мартина (0,519 г), затем смесь удаляли из охлаждающей бани и перемешивали при комнатной температуре в течение 35 мин. Раствор разбавляли насыщенным раствором тиосульфата натрия (5 мл), насыщенным раствором бикарбоната натрия (5 мл) и этилацетатом (5 мл) и полученную смесь интенсивно перемешивали в течение 10 мин. Смесь затем дважды экстрагировали этилацетатом, объединенные органические фазы промывали рассолом, подкисляли уксусной кислотой (0,1 мл), сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме с получением неочищенного указанного в подзаголовке соединения в виде бледно-желтой смолы. Выход 0,494 г.

m/z 476 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (APCI).

г) Дитрифторацетат (R)-7-(2-(2-хлор-3-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенил)амино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она



Раствор гидрохлорида (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия (d)) (0,181 г) в метаноле (2 мл) обрабатывали уксусной кислотой (0,030 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Затем добавляли раствор 2-(2-хлор-3-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенил)ацетальдегида (пример 80, стадия (f))

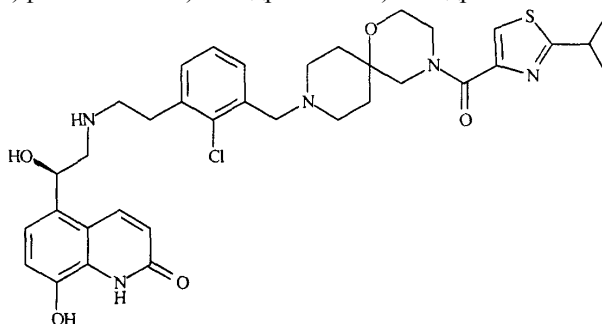
(0,247 г) в метаноле (3 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, после чего охлаждали на ледяной воде и обрабатывали цианоборгидридом натрия (0,102 г). Охлаждающую баню удаляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. На следующий день добавляли еще цианоборгидрид натрия (0,099 г) и смесь перемешивали в течение дополнительных 4 ч. Раствор гасили добавлением капли воды, фильтровали и очищали посредством препаративной HPLC (Sunfire™, градиент: 5-50% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие продукт, концентрировали в вакууме и три раза подвергали совместному выпариванию из ацетонитрила с получением бесцветного остатка. Остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением твердого вещества, которое собирали фильтрацией, промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме при комнатной температуре с получением указанное в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,053 г.

m/z 686/688 (M+H)⁺ (APCI).

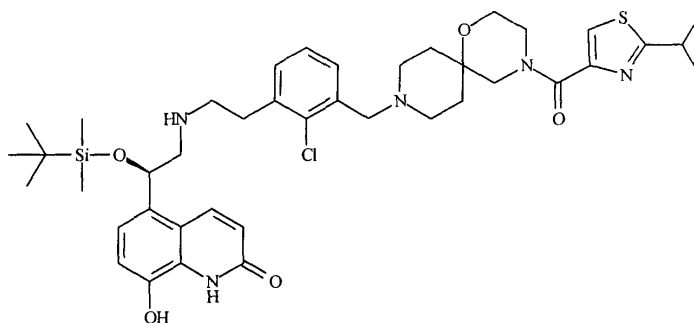
¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO) δ 11.68 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.91 (br d, J = 26,7 Гц, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.68-7.56 (m, 1H), 7.54-7.40 (m, 2H), 6.93 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6.78 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6.56-6.43 (m, 1H), 4.91 (br d, J = 8,5 Гц, 1H), 4.57-4.43 (m, 2H), 3.90-3.42 (m, 6H), 3.38-3.25 (m, 4H), 3.24-3.02 (m, 7H), 2.08 (br d, J = 13,3 Гц, 2H), 1.92-1.54 (m, 2H), 1.34 (d, J = 6,7 Гц, 6H). Один заменяемый протон не наблюдался.

Пример 81.

Дитрифторацетат (R)-5-(2-(2-хлор-3-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-она



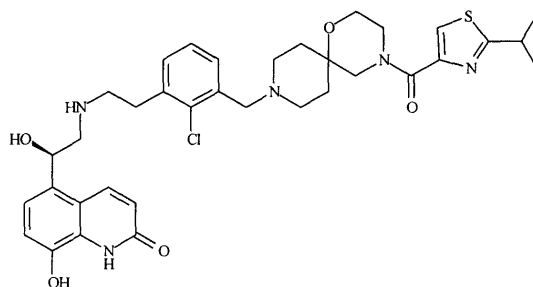
а) (R)-5-(1-(трет-Бутилдиметилсилилокси)-2-(2-хлор-3-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-он



Раствор (R)-5-(2-амино-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-она (WO 2004106333) (0,261 г) в метаноле (2 мл) обрабатывали уксусной кислотой (0,030 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Затем добавляли раствор 2-(2-хлор-3-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенил)ацетальдегида (пример 80, стадия (f)) (0,247 г) в метаноле (3 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, после чего охлаждали на ледяной воде и обрабатывали цианоборгидридом натрия (0,102 г). Охлаждающую баню удаляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли еще цианоборгидрид натрия (0,101 г) и смесь перемешивали в течение второй ночи. Раствор затем концентрировали на флэш-диоксиде кремния в вакууме и полученный порошок очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, элюируя градиентом от 1:3:96 до 1:5:94 триэтиламин:метанол:дихлорметан, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде желтого масла. Выход 0,130 г.

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 8.40 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 7,3, 2,1 Гц, 1H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.17 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7.09 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6.65 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 5.26 (dd, J = 7,6, 5,0 Гц, 1H), 3.91-3.78 (m, 6H), 3.72 (s, 2H), 3.55-3.46 (m, 1H), 3.10-3.03 (m, 1H), 2.99 (s, 4H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.68-2.47 (m, 4H), 1.94-1.84 (m, 2H), 1.80-1.68 (m, 2H), 1.55 (d, J = 7,0 Гц, 6H), 0,99 (s, 9H), 0,18 (d, J = 4,6 Гц, 6H). Три заменяемых протона не наблюдались.

б) Дитрифторацетат (R)-5-(2-(2-хлор-3-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-она



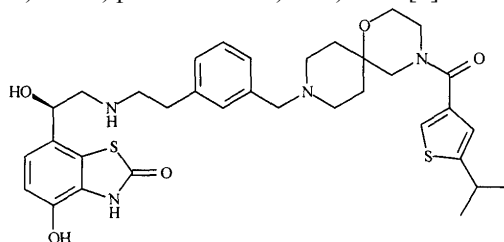
Раствор (R)-5-(1-(трет-бутилдиметилсилилокси)-2-(2-хлор-3-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-она (пример 81, стадия (а)) (0,124 г) и тригидрофторида триэтиламина (0,051 мл) в THF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в метаноле (4 мл) и полученный раствор фильтровали и очищали посредством препаративной HPLC (Sunfire™, градиент: 10-30% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие продукт, концентрировали в вакууме и три раза подвергали совместному выпариванию из ацетонитрила с получением бесцветного остатка. Остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением твердого вещества, которое собирали фильтрацией, промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме при комнатной температуре с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. Выход 0,076 г.

m/z 680/682 ($M+H$)⁺ (APCI).

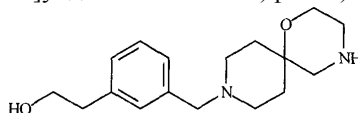
¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 8.17 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7.47-7.34 (m, 2H), 7.14 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6.99 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6.55 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 5.34 (dd, J = 9,1, 4,0 Гц, 1H), 4.33-4.09 (br m, 2H), 3.77-3.60 (m, 6H), 3.44-2.87 (m, 11H), 2.02-1.87 (m, 2H), 1.81-1.65 (m, 2H), 1.35 (d, J = 6,9 Гц, 6H). Шесть заменяемых протонов не наблюдались.

Пример 82.

Дитрифторацетат (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(3-((4-(5-изопропилтиофен-3-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-он



а) 2-(3-(1-Окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-илметил)фенил)этанол

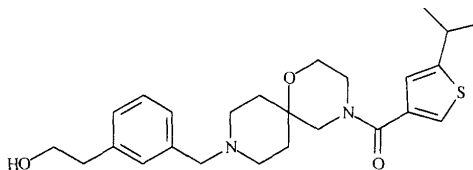


Раствор аммиака '880' (5 мл) добавляли к раствору 2,2,2-трифтор-1-(9-(3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)этанола (пример 12, стадия (е)) (2,02 г) в метаноле (25 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 90 мин и растворитель выпаривали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом от 94,5:5:0,5 до 89:10:1 DCM:метанол:водный аммиак '880'. Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде прозрачного масла. Выход 1,44 г.

m/z 291 ($M+H$)⁺ (APCI).

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 7.18 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 7.13-7.02 (m, 3H), 4.34 (s, 1H), 3.61 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 3.51-3.45 (m, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.71 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 2.62 (t, J = 4,9 Гц, 2H), 2.52 (s, 2H), 2.42-2.23 (m, 4H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.53-1.38 (m, 2H). Один заменяемый протон не наблюдался.

б) (9-(3-(2-Гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(5-изопропилтиофен-3-ил)метанол

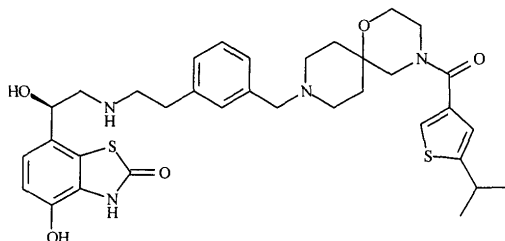


О-(7-Азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (0,55 г) при 0°C добавляли к раствору 2-(3-(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-илметил)фенил)этанола (пример 82, стадия (а)) (0,32 г), 5-изопропилтиофен-3-карбоновой кислоты (0,19 г) и триэтиламина (0,61 мл) в DMF (7 мл). Полученный желтый раствор оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение 2 ч. Смесь распре-

деляли между этилацетатом (100 мл) и рассолом (100 мл), органическую фазу промывали рассолом (2 × 100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель выпаривали. Полученную смолу очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом от 47,5:47,5:5 изогексан:этилацетат:триэтиламин до 95:5 этилацетат:триэтиламин. Фракции, содержащие продукт, объединяли, добавляли толуол (200 мл) и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в подзаголовке соединения в виде прозрачной смолы. Выход 0,4 г.

m/z 443($M+H$)⁺ (APCI).

с) Дитрифторацетат (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(3-((4-(5-изопропилтиофен-3-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она



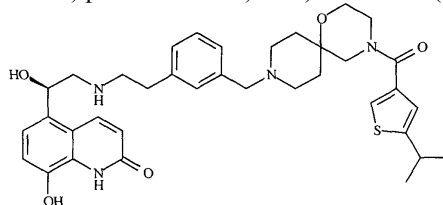
Трифторуксусную кислоту (0,035 мл) при 0°C добавляли к раствору (9-(3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(5-изопропилтиофен-3-ил)метанона (пример 82, стадия (b)) (0,2 г) в DCM (5 мл). Смесь перемешивали в течение 5 мин, затем добавляли периодинан Десса-Мартина (0,29 г). Полученный желтый раствор оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли смесь насыщенного раствора тиосульфата натрия (5 мл), насыщенного раствора бикарбоната натрия (5 мл) и этилацетата (20 мл) и полученную смесь интенсивно перемешивали в течение 10 мин. Водную фазу отделяли и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенные органические растворы промывали рассолом (20 мл), подкисляли несколькими каплями уксусной кислоты, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в метаноле (5 мл), затем добавляли уксусную кислоту (0,026 мл) и гидрохлорид (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия (d)) (0,14 г) и смесь перемешивали в течение 5 мин, после чего охлаждали на ледяной бане. Затем добавляли цианоборгидрид натрия (0,043 г), смесь оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение ночи. Растворитель выпаривали в вакууме. Очистку осуществляли посредством хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом от 94,5:5:0,5 до 89:10:1 DCM:метанол:водный аммиак '880'. Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали в вакууме. Дополнительную очистку осуществляли посредством препаративной HPLC (Sunfire™, градиент: 10-40% ацетонитрила в 0,2%-нй водной TFA). Фракции, содержащие продукт, объединяли, выпаривали в вакууме и остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,07 г.

m/z 651($M+H$)⁺ (APCI).

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 7.50-7.32 (m, 5H), 6.96-6.88 (m, 2H), 6.77 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4.98-4.88 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.72-3.63 (m, 2H), 3.59-3.34 (m, 4H), 3.29-2.97 (m, 11H), 2.11-1.93 (m, 2H), 1.86-1.68 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6,7 Гц, 6H). Шесть заменяемых протонов не наблюдались.

Пример 83.

Дитрифторацетат (R)-8-гидрокси-5-(1-гидрокси-2-(3-((4-(5-изопропилтиофен-3-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)хинолин-2(1H)-она



TFA (0,04 мл) при 0°C добавляли к раствору (9-(3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(5-изопропилтиофен-3-ил)метанона (пример 82, стадия (b)) (0,2 г) в DCM (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин, затем добавляли периодинан Десса-Мартина (0,29 г). Смесь оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение 1 ч. Добавляли насыщенный раствор тиосульфата натрия (5 мл), насыщенный раствор бикарбоната натрия (5 мл) и этилацетат (20 мл) и смесь интенсивно перемешивали в течение 5 мин. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенные органические вещества промывали рассолом (20 мл), подкисляли несколькими каплями уксусной кислоты, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток перерастворяли в метаноле (5 мл), добавляли уксусную кислоту (0,03 мл) и (R)-5-(2-амино-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-он (WO 2004106333) (0,15 г), затем смесь перемешивали в течение 5 мин и охлаждали на ледяной бане. Затем добавляли цианоборгидрид натрия

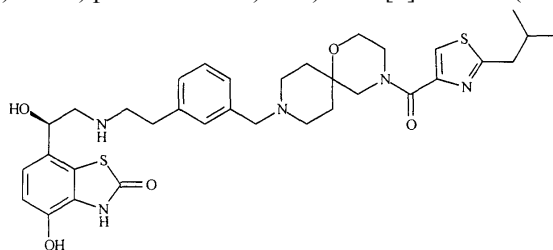
(0,043 г), реакционную смесь оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом от 94,5:5:0,5 до 89:10:1 DCM:метанол:аммиак '880'. Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали. Остаток растворяли в THF (5 мл), добавляли триэтиламина тригидрофторид (0,22 мл) и смесь перемешивали в течение ночи. Растворитель выпаривали и остаток дважды подвергали азеотропной перегонке с толуолом. Очистку осуществляли посредством препаративной HPLC (Sunfire™, градиент: 10-30% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие продукт, объединяли, выпаривали и растирали с диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,06 г.

m/z 645($M+H$)⁺ (APCI).

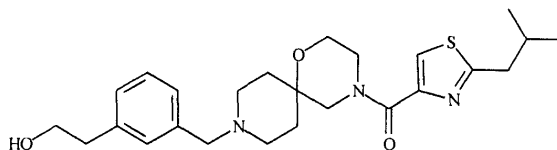
¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 8.17 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.45-7.33 (m, 4H), 7.14 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7.00 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.54 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 5.36 (dd, J = 8,5, 4,1 Гц, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.72-3.63 (m, 2H), 3.57-3.38 (m, 4H), 3.28 (t, J = 8,1 Гц, 2H), 3.22-2.98 (m, 9H), 2.10-1.95 (m, 2H), 1.81-1.62 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6,7 Гц, 6H). Шесть заменяемых протонов не наблюдались.

Пример 84.

Дитрифторацетат (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(3-((4-(2-изобутилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она



а) (9-(3-(2-Гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изобутилтиазол-4-ил)метанон

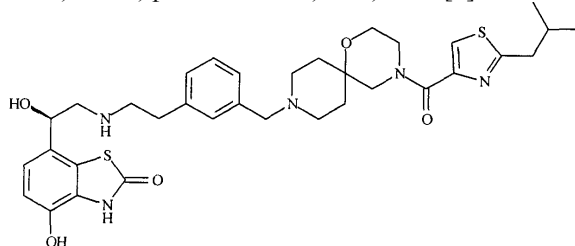


О-(7-Азобензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (0,34 г) при 0°C добавляли к раствору 2-(3-(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-илметил)фенил)этанола (пример 82, стадия (а)) (0,2 г), 2-изобутилтиазол-4-карбоновой кислоты (0,13 г) и триэтиламина (0,38 мл) в DMF (7 мл). Полученный желтый раствор оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение 2 ч. Смесь распределяли между этилацетатом (100 мл) и рассолом (100 мл), органическую фазу промывали рассолом (2 × 100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель выпаривали. Полученную смолу очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом от 47,5:47,5:5 изогексан:этилацетат:триэтиламин до 95:5 этилацетат:триэтиламин. Фракции, содержащие продукт, объединяли, добавляли толуол (200 мл) и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в подзаголовке соединения в виде прозрачной смолы. Выход 0,2 г.

m/z 458($M+H$)⁺ (APCI).

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 7.99 (s, 1H), 7.26-7.03 (m, 4H), 4.60 (t, J = 5,3 Гц, 1H), 3.72-3.50 (m, 8H), 3.46-3.34 (m, 2H), 2.94-2.84 (m, 2H), 2.71 (t, J = 7,1 Гц, 2H), 2.43-2.01 (m, 5H), 1.74-1.37 (m, 4H), 1.01-0,90 (m, 6H)

б) Дитрифторацетат (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(3-((4-(2-изобутилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она



Трифторуксусную кислоту (0,032 мл) при 0°C добавляли к (9-(3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изобутилтиазол-4-ил)метанону (пример 84, стадия (а)) (0,19 г) в DCM (5 мл). Смесь перемешивали в течение 5 мин, затем добавляли периодиан Десса-Мартина (0,26 г). Полученный желтый раствор оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли смесь насыщенного раствора тиосульфата натрия (5 мл), насыщенного раствора бикарбоната натрия (5

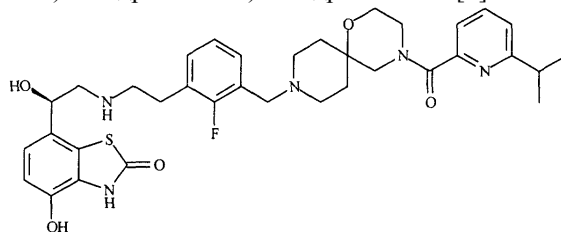
мл) и этилацетата (20 мл) и полученную смесь интенсивно перемешивали в течение 10 мин. Водную фазу отделяли и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенные органические растворы промывали раствором (20 мл), подкисляли несколькими каплями уксусной кислоты, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в метаноле (5 мл), затем добавляли уксусную кислоту (0,024 мл) и гидрохлорид (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenзо[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия (d)) (0,11 г) и смесь перемешивали в течение 5 мин, после чего охлаждали на ледяной бане. Затем добавляли цианоборгидрид натрия (0,04 г), смесь оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение ночи. Растворитель выпаривали в вакууме. Очистку осуществляли посредством хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом от 94,5:5:0,5 до 89:10:1 DCM:метанол:водный аммиак '880'. Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали в вакууме. Дополнительную очистку осуществляли посредством препаративной HPLC (Sunfire™, градиент: 10-35% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие продукт, объединяли, выпаривали в вакууме и остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,1 г.

m/z 666(M+H)⁺(APCI).

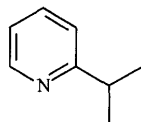
¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 11.27 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.44-7.33 (m, 4H), 6.93 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6.77 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4.92 (dd, J = 7,9, 5,1 Гц, 1H), 4.34-4.21 (m, 2H), 3.73-3.60 (m, 6H), 3.28-2.96 (m, 10H), 2.88 (d, J = 6,9 Гц, 2H), 2.11-1.95 (m, 3H), 1.84-1.64 (m, 2H), 0.95 (d, J = 6,7 Гц, 6H). Пять заменяемых протонов не наблюдались.

Пример 85.

Дитрифторацетат (R)-7-(2-(2-фтор-3-((4-(6-изопропилпиколиноил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenзо[d]тиазол-2(3H)-она



а) 2-Изопропилпиридин

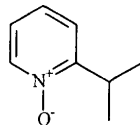


Раствор бутиллития (1,6 М в гексанах, 50 мл) при -70°C добавляли по каплям в течение 20 мин к раствору 2-этилпиридина (9,34 мл) в тетрагидрофурана (50 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч, затем в течение 15 мин по каплям добавляли метилйодид (5 мл). Полученную оранжевую суспензию оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение ночи. Растворитель выпаривали и остаток разбавляли диэтиловым эфиром (100 мл). Органический слой промывали водой (2 × 100 мл) и рассолом (100 мл), затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде желтого масла. Выход 9,1 г.

m/z 122(M+H)⁺(APCI).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.56-8.52 (m, 1H), 7.60 (td, J = 7,7, 2,1 Гц, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 7.09 (ddd, J = 7,4, 4,9, 1,2 Гц, 1H), 3.06 (септет, J = 6,9 Гц, 1H), 1.31 (d, J = 6,9 Гц, 6H).

б) 2-Изопропилпиридин-1-оксид

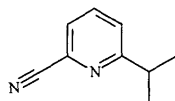


МСПВА (22,0 г) добавляли к раствору 2-изопропилпиридина (пример 85, стадия (а)) (9,1 г) в DCM (250 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (4 × 100 мл) и рассолом (100 мл), затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Очистку осуществляли посредством хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом от этилацетата до 10% метанола в этилацетате. Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде желтого масла. Выход 3,9 г.

m/z 138(M+H)⁺(APCI).

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO) δ 8.23 (dd, J = 6,2, 1,5 Гц, 1H), 7.41 (dd, J = 7,7, 2,3 Гц, 1H), 7.35-7.24 (m, 2H), 3.56 (септет, J = 7 Гц, 1H), 1.20 (d, J = 7 Гц, 6H).

с) 6-Изопропилпиколинитрил

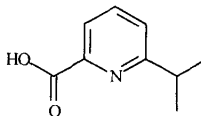


Триметилсилилцианид (1,53 мл) добавляли к раствору 2-изопропилпиридин-1-оксида (пример 85, стадия (b)) (1,3 г) в DCM (40 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 5 мин. Добавляли диэтилкарбамоилхлорид (1,2 мл) и смесь перемешивали в течение 3 суток. Добавляли водный раствор карбоната калия (10%, 40 мл) и смесь перемешивали в течение 10 мин. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали DCM (2 × 40 мл). Объединенные органические растворы промывали рассолом (40 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Очистку осуществляли посредством хроматографии на силикагеле, элюируя смесью 3:1 изогексан:этилацетат. Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде прозрачного масла. Выход 1,23 г.

m/z 147(M+H)⁺(APCI).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.74 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7.51 (dd, J = 7,6, 0,9 Гц, 1H), 7.39 (dd, J = 8,1, 0,9 Гц, 1H), 3.11 (септет, J = 6,7 Гц, 1H), 1.31 (d, J = 6,7 Гц, 6H).

d) 6-Изопропилпиколиновая кислота



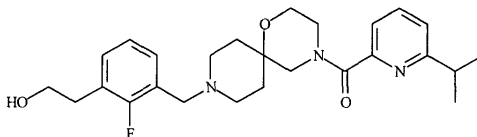
Концентрированную соляную кислоту (15 мл) добавляли к раствору 6-изопропилпиколилонитрила (пример 85, стадия (c)) (1,23 г) в метаноле (30 мл). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 17 ч и оставляли охлаждаться до КТ. Смесь осторожно вливали в раствор гидроксида натрия (10M, 50 мл) и перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и pH доводили до величины 5, используя 2M раствор HCl. Водную смесь экстрагировали хлороформом (3 × 100 мл). Органические растворы объединяли, промывали рассолом (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением

указанного в подзаголовке соединения в виде желтого масла. Выход 0,94 г.

m/z 166(M+H)⁺(APCI).

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO) δ 7.89-7.81 (m, 2H), 7.48 (dd, J = 7.2, 1.3 Гц, 1H), 3.05 (септет, J = 6,9 Гц, 1H), 1.22 (d, J = 6,9 Гц, 6H). Один заменяемый протон не наблюдался.

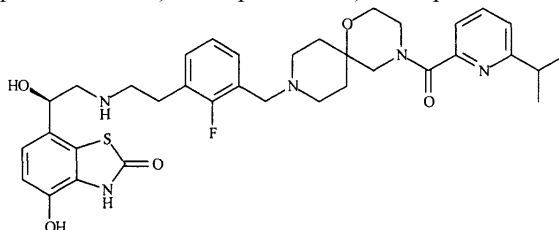
е) (9-(2-Фтор-3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(6-изопропилпиридин-2-ил)метанон



О-(7-Азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (0,20 г) при 0°C добавляли к раствору 9-(3-(2-(трет-бутилдиметилсилокси)этил)-2-фторбензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекана (пример 78, стадия (d)) (0,17 г), 6-изопропилпиколиновой кислоты (пример 85, стадия (d)) (0,07 г) и триэтиламина (0,22 мл) в DMF (7 мл). Полученный желтый раствор оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение 2 ч. Смесь распределяли между этилацетатом (100 мл) и рассолом (100 мл). Органическую фазу отделяли, промывали рассолом (2 × 100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток растворяли в THF (10 мл) и добавляли раствор TBAF в THF (1 M, 0,8 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч и растворитель выпаривали. Очистку осуществляли посредством хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом от 47,5:47,5:5 изогексан:этилацетат:триэтиламин до 95:5 этилацетат:триэтиламин. Фракции, содержащие продукт, объединяли, добавляли толуол (50 мл) и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в подзаголовке соединения в виде прозрачной смолы. Выход 0,2 г.

m/z 456(M+H)⁺(APCI).

f) Дитрифторацетат (R)-7-(2-(2-фтор-3-((4-(6-изопропилпиколиноил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она



TFA (0,034 мл) при 0°C добавляли к раствору (9-(2-фтор-3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(6-изопропилпиридин-2-ил)метанона (пример 85, стадия (e)) (0,2 г) в DCM

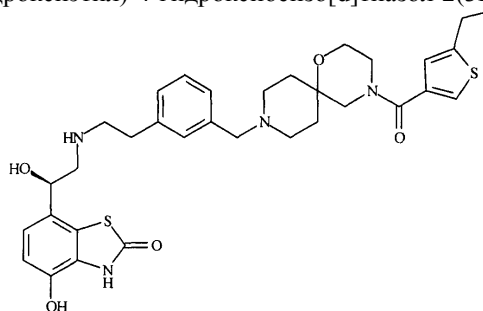
(5 мл). Смесь перемешивали в течение 5 мин, затем добавляли периодинан Десса-Мартина (0,28 г). Полученный желтый раствор оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли смесь насыщенного раствора тиосульфата натрия (5 мл), насыщенного раствора бикарбоната натрия (5 мл) и этилацетата (20 мл) и полученную смесь интенсивно перемешивали в течение 10 мин. Водную фазу отделяли и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенные органические растворы промывали рассолом (20 мл), подкисляли несколькими каплями уксусной кислоты, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в метаноле (5 мл), затем добавляли уксусную кислоту (0,025 мл) и гидрохлорид (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия (d)) (0,12 г) и смесь перемешивали в течение 5 мин с охлаждением на ледяной бане. Затем добавляли цианоборгидрид натрия (0,04 г), смесь оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение ночи. Растворитель выпаривали в вакууме. Очистку осуществляли посредством хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом от 94,5:5:0,5 до 89:10:1 DCM:метанол:водный аммиак '880'. Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали в вакууме. Дополнительную очистку осуществляли посредством препаративной HPLC (Sunfire™, градиент: 10-35% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие продукт, объединяли, выпаривали в вакууме и остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,057 г.

m/z 664(M+H)⁺ (APCI).

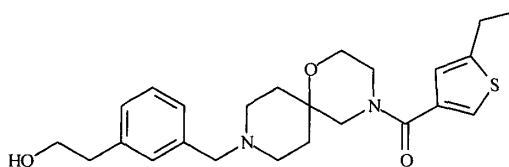
¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 11.27 (s, 1H), 7.81 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7.54-7.21 (m, 5H), 6.94 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6.77 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 4.97-4.82 (m, 1H), 4.40-4.25 (m, 2H), 3.77-3.47 (m, 6H), 3.29-2.99 (m, 11H), 2.11-1.62 (m, 4H), 1.24 (d, J = 6,9 Гц, 6H). Пять заменяемых протонов не наблюдались.

Пример 86.

Дитрифторацетат (R)-7-(2-(3-((4-(5-этилтиофен-3-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она



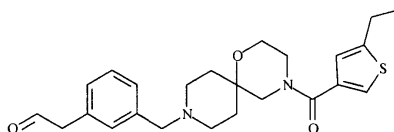
а) (5-Этилтиофен-3-ил)(9-(3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанон



НАТУ (0,209 г) добавляли к перемешиваемому раствору 5-этилтиофен-3-карбоновой кислоты (0,086 г), 2-(3-(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-илметил)фенил)этанола (пример 82, стадия (a)) (0,160 г) и триэтиламина (0,3 мл) в DMF (2 мл). Через 1 ч реакционную смесь разбавляли этилацетатом (25 мл) и промывали рассолом (2 × 25 мл). Этилацетатный слой выпаривали в вакууме. Очистку осуществляли посредством хроматографии на силикагеле, элюируя смесью 10:1 этилацетат:триэтиламин, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде смолы. Выход 0,18 г.

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 7.52 (s, 1H), 7.20 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 7.13-7.05 (m, 3H), 6.90 (s, 1H), 4.60 (t, J = 5,3 Гц, 1H), 3.64-3.55 (m, 4H), 3.53-3.46 (m, 2H), 3.31 (s, 4H), 2.81 (q, J = 7,3 Гц, 2H), 2.74-2.66 (m, 2H), 2.37-2.23 (m, 4H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.56-1.35 (m, 2H), 1.24 (t, J = 7,7 Гц, 3H).

б) 2-(3-((4-(5-Этилтиофен-3-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенил)ацетальдегид

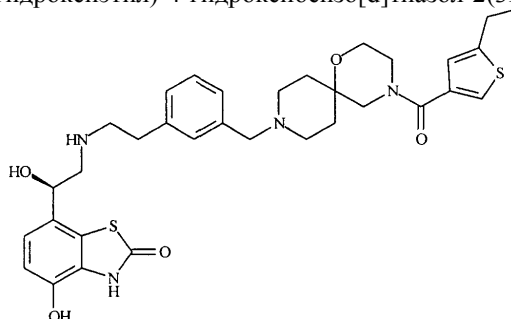


Периодинан Десса-Мартина (0,232 г) добавляли к перемешиваемому раствору (5-этилтиофен-3-ил)(9-(3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона (пример 86, стадия (a)) (0,180 г) и трифторуксусной кислоты (0,042 мл) в DCM (5 мл). Через 1 ч добавляли этилацетат (30 мл), а затем смесь насыщенного раствора тиосульфата натрия (5 мл) и насыщенного раствора бикарбона-

та натрия (5 мл). Реакционную смесь тщательно встряхивали и разделяли. Этилацетатный раствор промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, водой и рассолом. Добавляли уксусную кислоту (0,08 мл), раствор сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме (температура бани приблизительно 30°C) с получением указанного в подзаголовке соединения в виде смолы. Выход 0,17 г. Использовали непосредственно.

m/z 427 (M+H)⁺ (APCI).

с) Дитрифторацетат (R)-7-(2-(3-((4-(5-этилтиофен-3-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она



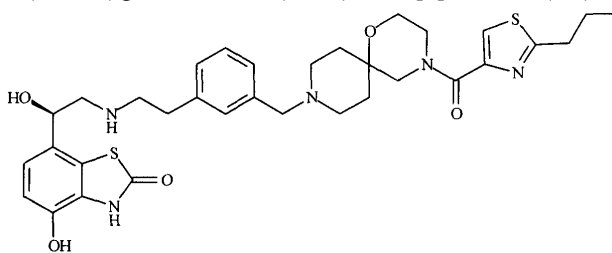
Уксусную кислоту (0,036 мл) добавляли к перемешиваемому раствору гидрохлорида (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия (d)) (0,166 г) и 2-(3-((4-(5-этилтиофен-3-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенил)ацетальдегида (пример 86, стадия (b)) (0,180 г) в метаноле (8 мл). Через 1 мин добавляли цианоборгидрид натрия (0,080 г). Через 1,5 ч реакционную смесь фильтровали и очищали посредством препаративной HPLC (Sunfire™, градиент: 10-40% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие чистый продукт, объединяли и выпаривали в вакууме. Добавляли ацетонитрил (200 мл) и раствор упаривали в вакууме с получением смолы. Этот процесс повторяли дважды. Добавляли диэтиловый эфир и указанное в заголовке соединение собирали в виде белого твердого вещества. Выход 0,13 г.

m/z 637 (M+H)⁺ (APCI).

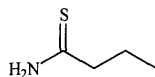
¹H ЯМР (300 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 11.37 (s, 1H), 7.51-7.30 (m, 5H), 6.93 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6.77 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6.91-6.86 (m, 1H), 4.94-4.86 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.71-3.31 (m, 8H), 3.29-2.93 (m, 8H), 2.81 (q, J = 7,9 Гц, 2H), 2.15-1.91 (m, 2H), 1.75-1.51 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7,6 Гц, 3H). 5 заменяемых протонов не наблюдались.

Пример 87.

Дитрифторацетат (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(3-((4-(2-пропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)benzo[d]тиазол-2(3H)-она



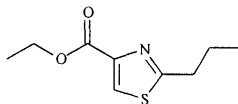
а) Бутантиоамид



Пентасульфид фосфора (3 г) добавляли к суспензии бутирамида (5 г) в МТВЕ (300 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и набивку фильтра промывали МТВЕ (100 мл). Объединенные фильтрат и промывки выпаривали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде желтого масла. Выход 5,2 г.

¹H ЯМР (300 МГц, D₆-DMSO) δ 9.32 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 2.43 (t, J = 7,4 Гц, 2H), 1.72-1.59 (m, 2H), 0,86 (t, J = 7,4 Гц, 3H).

б) Этил-2-пропилтиазол-4-карбоксилат



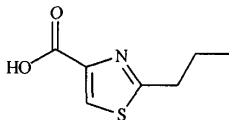
Этил-3-бром-2-оксoproпаноат (6,32 мл) добавляли к раствору бутантиоамида (пример 87, стадия (a)) (5,2 г) в этаноле (100 мл) и полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Растворитель выпаривали и остаток распределяли между этилацетатом (100 мл) и насыщенным раство-

ром гидрокарбоната натрия (100 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл). Объединенные органические растворы промывали рассолом (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Очистку осуществляли посредством хроматографии на силикагеле, элюируя смесью 10:1 изогексан:этилацетат. Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде желтого масла. Выход 5,24 г.

m/z 200(M+H)⁺(APCI).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H), 4.42 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 3.04 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 1.89-1.78 (m, 2H), 1.40 (t, J = 7,2 Гц, 3H), 1.02 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

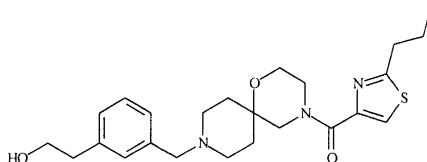
с) 2-Пропилтиазол-4-карбоновая кислота



Моногидрат гидроксида лития (4,4 г) добавляли к раствору этил-2-пропилтиазол-4-карбоксилата (пример 87, стадия (b)) (5,24 г) в смеси THF (80 мл) и воды (20 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь подкисляли концентрированной соляной кислотой и летучие вещества выпаривали. Полученную водную смесь насыщали хлоридом натрия и экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл). Объединенные органические растворы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 2,5 г.

¹H ЯМР (300 МГц, D₆-DMSO) δ 12.91 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 2.97 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 1.81-1.67 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,3 Гц, 3H).

д) (9-(3-(2-Гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-пропилтиазол-4-ил)метанон

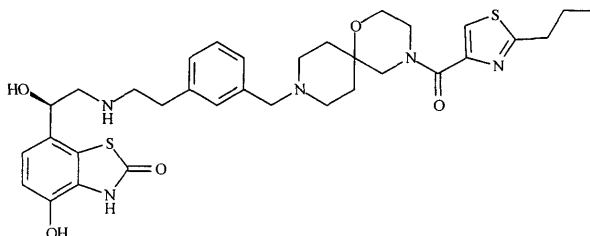


O-(7-Азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (0,24 г) при 0°C добавляли к раствору 2-(3-(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-илметил)фенил)этанола (пример 82, стадия (a)) (0,14 г), 2-пропилтиазол-4-карбоновой кислоты (пример 87, стадия (c)) (0,084 г) и триэтиламина (0,27 мл) в DMF (7 мл). Полученный желтый раствор оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение 2 ч. Смесь распределяли между этилацетатом (100 мл) и рассолом (100 мл), органическую фазу промывали рассолом (2 × 100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель выпаривали. Полученную смолу очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом от 47,5:47,5:5 изогексан:этилацетат:триэтиламин до 95:5 этилацетат:триэтиламин. Фракции, содержащие продукт, объединяли, добавляли толуол (200 мл) и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в подзаголовке соединения в виде прозрачной смолы. Выход 0,14 г.

m/z 444(M+H)⁺(APCI).

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 7.91 (s, 1H), 7.18 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 7.12-7.04 (m, 3H), 4.37 - 4.30 (m, 1H), 3.69-3.57 (m, 8H), 3.41 (s, 2H), 2.98 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 2.71 (t, J = 7,1 Гц, 2H), 2.40-2.23 (m, 4H), 1.82-1.64 (m, 4H), 1.59-1.46 (m, 2H), 0,97 (t, J = 7,4 Гц, 3H).

е) Дитрифторацетат (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(3-((4-(2-пропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она



TFA (0,023 мл) при 0°C добавляли к раствору (9-(3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-пропилтиазол-4-ил)метанона (пример 87, стадия (d)) (0,13 г) в DCM (5 мл). Смесь перемешивали в течение 5 мин, затем добавляли периодиан Десса-Мартини (0,19 г). Полученный желтый раствор оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли смесь насыщенного раствора тиосульфата натрия (5 мл), насыщенного раствора бикарбоната натрия (5 мл) и этилацетата (20 мл) и полученную смесь интенсивно перемешивали в течение 10 мин. Водную фазу отделяли и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенные органические растворы промывали рассолом (20 мл), подкисляли несколькими каплями уксусной кислоты, сушили над сульфатом натрия,

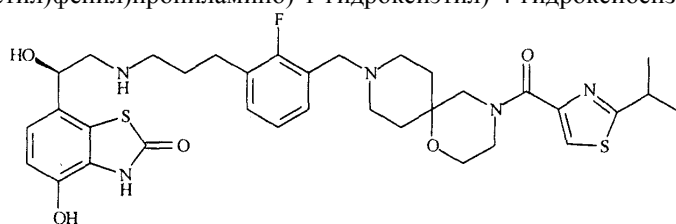
фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в метаноле (5 мл), затем добавляли уксусную кислоту (0,017 мл) и гидрохлорид (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия (d)) (0,077 г) и смесь перемешивали в течение 5 мин с охлаждением на ледяной бане. Затем добавляли цианоборгидрид натрия (0,028 г), смесь оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение ночи. Растворитель выпаривали в вакууме. Очистку осуществляли посредством хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом от 94,5:5:0,5 до 89:10:1 DCM:метанол:водный аммиак '880'. Фракции, содержащие продукт, объединяли, выпаривали в вакууме. Дополнительную очистку осуществляли посредством препаративной HPLC (Sunfire™, градиент: 10-35% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие продукт, объединяли, выпаривали в вакууме и остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,09 г.

m/z 652(M+H)⁺(APCI).

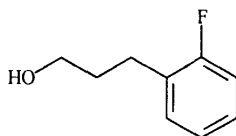
¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 11.29 (s, 1H), 7.96-7.92 (m, 1H), 7.46-7.32 (m, 4H), 6.98-6.92 (m, 1H), 6.81-6.75 (m, 1H), 4.98-4.90 (m, 1H), 4.34-4.27 (m, 2H), 3.76-3.62 (m, 6H), 3.30-2.94 (m, 12H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.85-1.70 (m, 4H), 1.01-0.92 (m, 3H). Пять заменяемых протонов не наблюдались.

Пример 88.

Дитрифторацетат (R)-7-(2-(3-(2-фтор-3-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенил)пропиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она



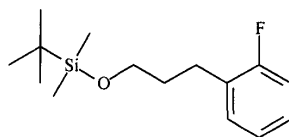
а) 3-(2-Фторфенил)пропан-1-ол



Раствор комплекса боран-диметилсульфид (2 М в THF, 27,6 мл) добавляли по каплям к раствору 3-(2-фторфенил)пропановой кислоты (3,09 г) в тетрагидрофуране (25 мл) и полученную смесь оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили метанолом и, когда выделение пузырьков прекращалось, выпаривали. Очистку осуществляли посредством хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом от 4:1 до 1:1 изогексан:этилацетат. Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения в виде прозрачного масла. Выход 2,72 г.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.24-7.13 (m, 2H), 7.09-6.97 (m, 2H), 3.67 (t, J = 6,3 Гц, 2H), 2.74 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 1.95-1.83 (m, 2H). Один заменяемый протон не наблюдался.

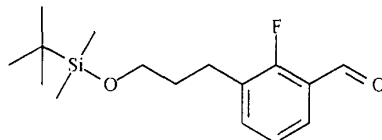
б) трет-Бутил(3-(2-фторфенил)пропокси)диметилсилан



трет-Бутилдиметилсилилхлорид (3,19 г) добавляли к раствору имидазола (3,6 г) и 3-(2-фторфенил)пропан-1-ола (пример 88, стадия (а)) (2,72 г) в сухом DMF (30 мл), охлажденном на ледяной бане. Через 45 мин реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали водой (3 × 100 мл) и выпаривали. Полученную смолу очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя изогексаном. Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде прозрачного масла. Выход 4,4 г.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.23-7.09 (m, 2H), 7.09-6.94 (m, 2H), 3.64 (t, J = 6,3 Гц, 2H), 2.75-2.66 (m, 2H), 1.89-1.76 (m, 2H), 0,91 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

с) 3-(3-(трет-Бутилдиметилсилилокси)пропил)-2-фторбензальдегид

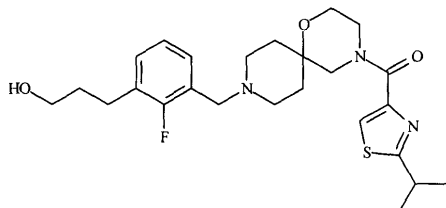


трет-Бутил(3-(2-фторфенил)пропокси)диметилсилан (пример 88, стадия (б)) (4,4 г) при -78°C до-

бавляли по каплям в течение 5 мин к раствору втор-бутиллития (1,4 М в циклогексане, 11,7 мл) и 1,1,4,7,7-пентаметилдиэтилентриамин (3,4 мл) в THF (25 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч, затем осторожно добавляли DMF (6,4 мл) и полученную смесь оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой (100 мл) и затем добавляли этилацетат (250 мл). Фазы разделяли и органическую фазу промывали водой (2 × 100 мл), 2 М раствором HCl (2 × 50 мл) и рассолом (100 мл), затем сушили над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. Очистку осуществляли посредством хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом от изогексана до 10% эфира в изогексане. Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде прозрачного масла. Выход 1 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,38 (s, 1H), 7.73-7.67 (m, 1H), 7.48 (td, J = 7,4, 1,8 Гц, 1H), 7.18 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 3.66 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 2.82-2.75 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.06 (s, 6H).

d) (9-(2-Фтор-3-(3-гидроксипропил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанол

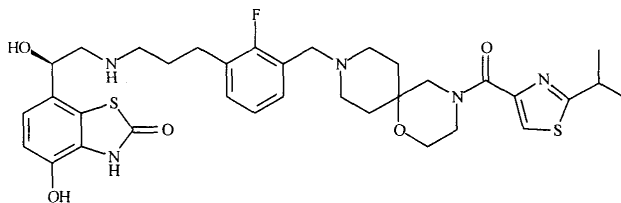


3-(3-(трет-Бутилдиметилсилокси)пропил)-2-фторбензальдегид (пример 88, стадия (с)) (0,15 г) добавляли к раствору трифторацетата (2-изопропилтиазол-4-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона (пример 22, стадия (b)) (0,19 г) и уксусной кислоты (0,03 мл) в N-метил-2-пирролидиноне (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 15 мин, затем охлаждали на ледяной бане. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,16 г) и смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь вливали в смесь насыщенного раствора гидрокарбоната натрия (20 мл) и воды (100 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл). Объединенные органические вещества промывали водой (50 мл) и рассолом (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток перерастворяли в THF (10 мл) и добавляли раствор TBAF (1М в THF, 1,52 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч и растворитель выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией, элюируя градиентом от 4:1 изогексан:этилацетат + 5% триэтиламин до этилацетат + 5% триэтиламин. Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде прозрачного масла. Выход 0,22 г.

m/z 476(M+H)⁺(APCI).

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 7.99 (s, 1H), 7.24-7.12 (m, 2H), 7.08-7.01 (m, 1H), 4.48 (t, J = 5,1 Гц, 1H), 3.74-3.38 (m, 10H), 2.62 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 2.46-2.13 (m, 4H), 1.74-1.44 (m, 6H), 1.35 (d, J = 6,4 Гц, 6H). Один протон скрыт пиком воды.

e) Дитрифторацетат (R)-7-(2-(3-(2-фтор-3-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенил)пропиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-он



Трифторуксусную кислоту (0,032 мл) при 0°C добавляли к раствору (9-(2-фтор-3-(3-гидроксипропил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанона (пример 88, стадия (d)) (0,2 г) в DCM (5 мл). Смесь перемешивали в течение 5 мин, затем добавляли пептидинан Десса-Мартин (0,27 г). Полученный желтый раствор оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли смесь насыщенного раствора тиосульфата натрия (5 мл), насыщенного раствора бикарбоната натрия (5 мл) и этилацетата (20 мл) и полученную смесь интенсивно перемешивали в течение 10 мин. Водную фазу отделяли и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенные органические растворы промывали рассолом (20 мл), подкисляли несколькими каплями уксусной кислоты, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в метаноле (5 мл), затем добавляли уксусную кислоту (0,024 мл) и гидрохлорид (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия (d)) (0,11 г) и смесь перемешивали в течение 5 мин с охлаждением на ледяной бане. Затем добавляли цианоборгидрид натрия (0,040 г), смесь оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение ночи. Растворитель выпаривали в вакууме. Очистку осуществляли посредством хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом от 94,5:5:0,5 до 89:10:1 DCM:метанол:водный аммиак '880'. Фракции, содержащие продукт, объеди-

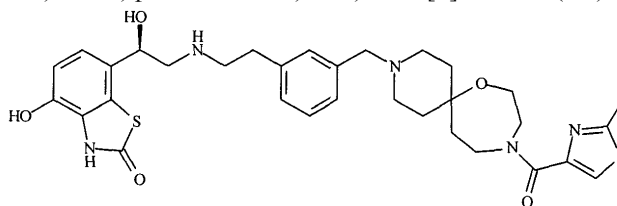
няли и выпаривали в вакууме. Дополнительную очистку осуществляли посредством препаративной HPLC (Sunfire™, градиент: 10-35% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие продукт, объединяли, выпаривали в вакууме и остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,14 г.

m/z 684(M+H)⁺(APCI).

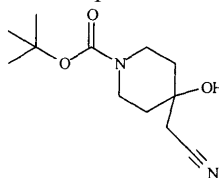
¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 11.25 (s, 1H), 7.98-7.89 (m, 1H), 7.52-7.35 (m, 2H), 7.28-7.16 (m, 1H), 6.98-6.86 (m, 1H), 6.82-6.70 (m, 1H), 4.96-4.84 (m, 1H), 4.39-4.24 (m, 2H), 3.77-3.58 (m, 6H), 3.34-2.94 (m, 9H), 2.80-2.66 (m, 2H), 2.10-1.70 (m, 6H), 1.41-1.27 (m, 6H) и 5 заменяемых протонов не наблюдались.

Пример 89.

Дитрифторацетат (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(3-((10-(2-метилтиазол-4-карбонил)-7-окса-3,10-дизаспиро[5.6]додекан-3-ил)метил)фенетиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она



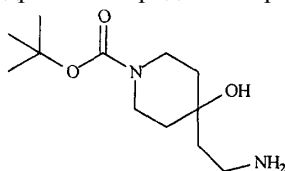
а) трет-Бутил 4-(цианометил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат



Раствор трет-бутил-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (2 г) в DMF (20 мл) обрабатывали цианидом калия (0,672 г) и полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 4 суток. Смесь распределяли между этилацетатом и рассолом, органический слой дважды промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, используя 60%-ный этилацетат в изогексане в качестве растворителя. Чистые фракции выпаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 1,18 г.

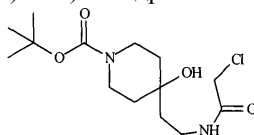
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3.95-3.85 (m, 2H), 3.19-3.10 (m, 2H), 2.54 (s, 2H), 1.86 (s, 1H), 1.76-1.61 (m, 4H), 1.46 (s, 9H).

б) трет-Бутил 4-(2-аминоэтил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат



Раствор трет-бутил-4-(цианометил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (пример 89, стадия (а)) (1,4 г) в смеси этанола (20 мл) и уксусной кислоты (20 мл) гидрировали при давлении водорода 4 атм (400 кПа) в присутствии оксида платины(IV) (0,25 г) в течение 4 ч. Катализатор отфильтровывали и растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток распределяли между разбавленным водным NaOH и этилацетатом и органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 1,1 г. Использовали непосредственно.

с) трет-Бутил-4-(2-(2-хлорацетида)этил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат

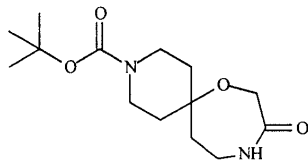


Хлорацетилхлорид (0,483 мл) при 0°C добавляли по каплям в течение 10 мин к интенсивно перемешиваемой смеси трет-бутил-4-(2-аминоэтил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (пример 89, стадия (б)) (1,1 г) в этилацетате (25 мл) и карбоната калия (1,77 г), растворенного в воде (20 мл). Смесь затем перемешивали при 0°C в течение 45 мин, после чего экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, элюируя этилаце-

татом. Чистые фракции выпаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,9 г.

m/z 319(M-H)⁻(APCI).

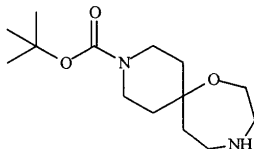
d) трет-Бутил-9-оксо-7-окса-3,10-дiazаспиро[5.6]додекан-3-карбоксилат



Раствор трет-бутил-4-(2-(2-хлорацетида)этил)-4-гидроксиперидин-1-карбоксилата (пример 89, стадия (с)) (0,3 г) в сухом THF (18 мл) добавляли по каплям в течение 6 ч к кипящей с обратным холодильником смеси трет-бутоксид калия (1М в трет-бутаноле, 3 мл) и сухого THF (60 мл). По окончании добавления смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение дополнительных 15 мин и затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь распределяли между этилацетатом и рассолом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. В результате растирания с диэтиловым эфиром получали указанное в подзаголовке соединение. Выход 0,117 г.

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO) δ 7.67 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.57 (d, J = 13,1 Гц, 2H), 3.11 (dd, J = 9,6, 4,2 Гц, 2H), 3.05-2.95 (m, 2H), 1.85-1.76 (m, 4H), 1.38 (s, 9H), 1.37-1.32 (m, 2H).

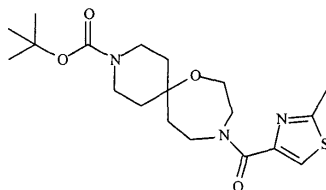
e) трет-Бутил-7-окса-3,10-дiazаспиро[5.6]додекан-3-карбоксилат



Комплекс боран-метилсульфид (2М в THF, 2,88 мл) добавляли к раствору трет-бутил-9-оксо-7-окса-3,10-дiazаспиро[5.6]додекан-3-карбоксилата (пример 89, стадия (d)) (0,41 г) в сухом THF (40 мл) и реакционную смесь затем нагревали при 70°C в течение 30 мин в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили метанолом. Растворители удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в метаноле (100 мл). Добавляли N1,N2-диметилаэтан-1,2-диамин (1,0 г) и смесь кипятили с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество N1,N2-диметилаэтан-1,2-диамина (1,0 г) и кипячение с обратным холодильником продолжали в течение 16 ч. Растворители выпаривали при пониженном давлении и остаток подвергали азеотропной перегонке с толуолом. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, используя 6%-ный метанол в дихлорметане с 1% триэтиламина в качестве растворителя. Чистые фракции выпаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,176 г.

m/z 271 (M+H)⁺(APCI).

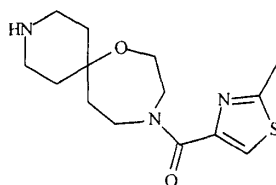
f) трет-Бутил-10-(2-метилтиазол-4-карбонил)-7-окса-3,10-дiazаспиро[5.6]додекан-3-карбоксилат



HATU (0,322 г) при 0°C добавляли одной порцией к раствору трет-бутил-7-окса-3,10-дiazаспиро[5.6]додекан-3-карбоксилата (пример 89, стадия (e)) (0,176 г) и 2-метилтиазол-4-карбоновой кислоты (0,093 г) и триэтиламина (0,36 мл) в DMF (10 мл). Смесь затем перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и рассолом. Органический слой дважды промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, элюируя этилацетатом. Чистые фракции выпаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 210 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 7.78 (s, 1H), 3.69 (s, 4H), 3.65-3.62 (m, 2H), 3.59-3.53 (m, 2H), 3.11-3.03 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.85-1.81 (m, 2H), 1.74-1.67 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.38-1.33 (m, 2H).

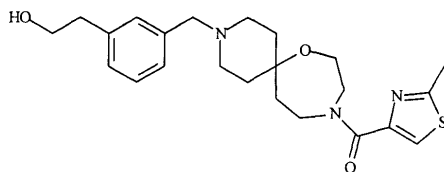
g) Трифторацетат (2-метилтиазол-4-ил)(7-окса-3,10-дiazаспиро[5.6]додекан-10-ил)метанона



Раствор трет-бутил-10-(2-метилтиазол-4-карбонил)-7-окса-3,10-дизаспиرو[5.6]додекан-3-карбоксилата (пример 89, стадия (f)) (0,21 г) в DCM (10 мл) обрабатывали трифторуксусной кислотой (10 мл) и раствор оставляли стоять при 20°C в течение 25 мин. Добавляли толуол (40 мл) и растворители выпаривали при пониженном давлении. Остаток подвергали азеотропной перегонке с ацетонитрилом с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,21 г.

m/z 296($M+H$)⁺ (APCI).

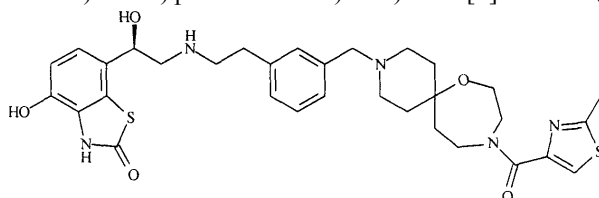
h) (3-(3-(2-Гидроксиэтил)бензил)-7-окса-3,10-дизаспиرو[5.6]додекан-10-ил)(2-метилтиазол-4-ил)метанол



Раствор трифторацетата (2-метилтиазол-4-ил)(7-окса-3,10-дизаспиرو[5.6]додекан-10-ил)метанона (пример 89, стадия (g)) (0,21 г) в ацетонитриле (15 мл) обрабатывали триэтиламин (0,214 мл), а затем 2-(3-(бромметил)фенил)этанолом (пример 6, стадия (a)) (0,121 г). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 20°C. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток распределяли между DCM и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Водный слой дважды повторно экстрагировали DCM и объединенные органические вещества сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, используя 6%-ный метанол в дихлорметане с 1% триэтиламина в качестве растворителя. Чистые фракции выпаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,21 г.

m/z 430($M+H$)⁺ (APCI).

i) Дитрифторацетат (R)-4-гидрокси-7-(1-(2-((10-(2-метилтиазол-4-карбонил)-7-окса-3,10-дизаспиро[5.6]додекан-3-ил)метил)фенетиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она



Раствор (3-(3-(2-гидроксиэтил)бензил)-7-окса-3,10-дизаспиرو[5.6]додекан-10-ил)(2-метилтиазол-4-ил)метанона (пример 89, стадия (h)) (0,21 г) в DCM (15 мл) обрабатывали трифторуксусной кислотой (0,038 мл), а затем периодином Десса-Мартин (0,311 г) и полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 40 мин. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным раствором тиосульфата натрия (20 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и этилацетатом (30 мл) и интенсивно перемешивали в течение 5 мин. Смесь дважды экстрагировали этилацетатом, объединенные органические вещества промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом натрия и фильтровали. К этому раствору добавляли уксусную кислоту (0,028 мл) и растворитель затем удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (3 мл) и добавляли к раствору гидрохлорида (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия (d)) (0,193 г) и уксусной кислоты (0,028 мл) в метаноле (15 мл). Смесь охлаждали на ледяной бане и обрабатывали цианоборгидридом натрия (0,061 г). Охлаждающую баню удаляли и смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Растворитель упаривали до объема 3 мл при пониженном давлении и добавляли THF (20 мл). Смесь промывали смесью насыщенного рассола (10 мл) и насыщенного раствора бикарбоната натрия (1 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток дважды подвергали азеотропной перегонке с ацетонитрилом. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (Sunfire™, градиент: 10-40% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие целевое соединение, выпаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения. Выход 0,145 г.

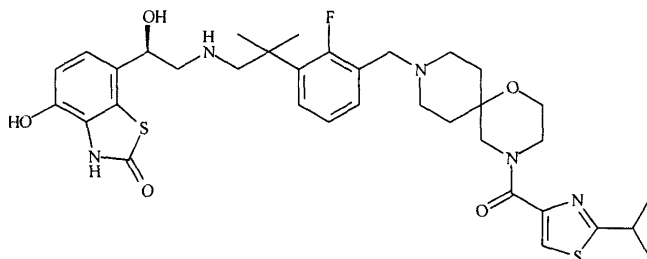
m/z 638($M+H$)⁺ (APCI).

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 11.27 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.44-7.32 (m, 4H), 6.93 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6.77 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 4.94-4.89 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.71 (s, 4H), 3.68-3.64 (m, 2H), 3.25 (t, J = 8,1

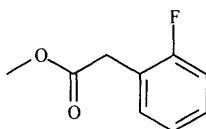
Гц, 2H), 3.20-2.99 (m, 8H), 2.66 (s, 3H), 2.04-1.95 (m, 2H), 1.91-1.83 (m, 2H), 1.78-1.67 (m, 2H). Пять заменяемых протонов не наблюдались.

Пример 90.

Дитрифторацетат (R)-7-(2-(2-(2-фтор-3-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспи-ро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенил)-2-метилпропиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она



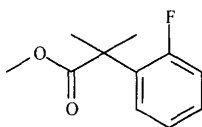
a) Метил-2-(2-фторфенил)ацетат



Раствор 2-(2-фторфенил)уксусной кислоты (9,6 г) в метаноле (200 мл) обрабатывали триметилсиллхлоридом (10 мл) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток распределяли между этилацетатом и насыщенным раствором бикарбоната натрия, органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 9,7 г.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.29-7.23 (m, 2H), 7.13-7.03 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.68 (s, 2H).

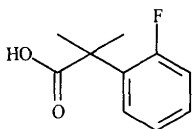
b) Метил-2-(2-фторфенил)-2-метилпропаноат



К раствору йодметана (3,2 мл) в сухом DMF (80 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (60%-ная суспензия, 2 г) с последующим добавлением метил-2-(2-фторфенил)ацетата (пример 90, стадия (a)) (2,75 г). Смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили осторожным добавлением насыщенного водного хлорида аммония (120 мл). Смесь экстрагировали три раза этилацетатом, объединенные органические вещества промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, используя 8%-ный этилацетат в изогексане в качестве растворителя. Чистые фракции выпаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 2,6 г.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 7.46-7.40 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.22-7.11 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 1.48 (s, 6H).

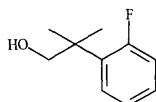
c) 2-(2-Фторфенил)-2-метилпропановая кислота



Раствор гидроксида натрия (1 г) в воде (50 мл) добавляли к раствору метил-2-(2-фторфенил)-2-метилпропаноата (пример 90, стадия (b)) (2,6 г) в метаноле (50 мл) и THF (50 мл). Реакционную смесь нагревали при 40°C в течение 40 ч. Органические вещества удаляли при пониженном давлении и оставшийся водный раствор промывали этилацетатом. Водный слой охлаждали и подкисляли добавлением концентрированной HCl. Смесь экстрагировали этилацетатом и органический слой промывали рассолом, после чего сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 1,5 г.

m/z 181(M-H) $^+$ (APCI).

в) 2-(2-Фторфенил)-2-метилпропан-1-ол

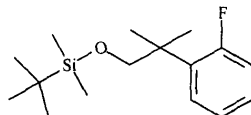


Боран-метилсульфид (2M в THF, 12,35 мл) добавляли по каплям к раствору 2-(2-фторфенил)-2-

метилпропановой кислоты (пример 90, стадия (с)) (1,5 г) в THF (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 8 ч. Смесь гасили осторожным добавлением метанола до тех пор, пока не прекращалось выделение газа. Растворители удаляли при пониженном давлении и остаток подвергали азеотропной перегонке с толуолом. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, используя 30%-ный этилацетат в изогексане в качестве растворителя. Чистые фракции выпаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 1,3 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.36-7.31 (m, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.13-7.08 (m, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 3.79 (dd, J = 6,4, 1,0 Гц, 2H), 1.39 (d, J = 1,0 Гц, 6H). Один заменяемый протон не наблюдался.

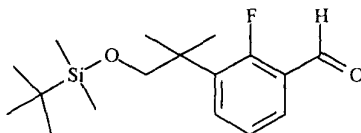
е) трет-Бутил-(2-(2-фторфенил)-2-метилпропокси)диметилсилан



трет-Бутилдиметилсилилхлорид (1,4 г) при 20°C добавляли порциями к перемешиваемому раствору 2-(2-фторфенил)-2-метилпропан-1-ола (пример 90, стадия (d)) (1,3 г) и имидазола (0,631 г) в DMF (7 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре и затем распределяли между этилацетатом и рассолом. Органический слой дважды промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, элюируя градиентом от 100% изогексана до 1%-ного диэтилового эфира в изогексане. Чистые фракции выпаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 1,4 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.34-7.29 (m, 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 7.08-7.03 (m, 1H), 7.00-6.94 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 1.35 (s, 6H), 0,80 (s, 9H), -0,06 (s, 6H).

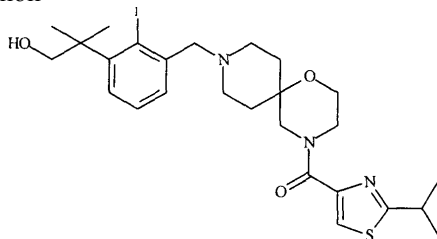
ф) 3-(1-(трет-Бутилдиметилсилилокси)-2-метилпропан-2-ил)-2-фторбензальдегид



трет-Бутиллитий (1,4 М в циклогексане, 3,54 мл) добавляли к сухому тетрагидрофурану (10 мл) в атмосфере азота и раствор охлаждали до -78°C. Медленно по каплям добавляли N1-(2-(диметиламино)этил)-N1,N2,N2-триметилэтан-1,2-диамин (0,859 г). Затем добавляли по каплям в течение 5 мин раствор трет-бутил-(2-(2-фторфенил)-2-метилпропокси)диметилсилана (пример 90, стадия (е)) (1,4 г) в сухом тетрагидрофуране (3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при -78°C. По каплям в течение 5 мин добавляли DMF (2,69 мл) и смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, а затем при комнатной температуре в течение 45 мин. Реакционную смесь гасили добавлением воды. Добавляли этилацетат (200 мл) и органическую фазу промывали три раза водой, а затем дважды 2М HCl и дважды водой, затем рассолом и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, элюируя градиентом от 1 до 5% этилацетата в изогексане. Чистые фракции выпаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,98 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,39 (s, 1H), 7.75-7.70 (m, 1H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.19 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 3.74 (s, 2H), 1.39 (d, J = 1,3 Гц, 6H), 0,79 (s, 9H), -0,05 (s, 6H).

г) (9-(2-Фтор-3-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанон

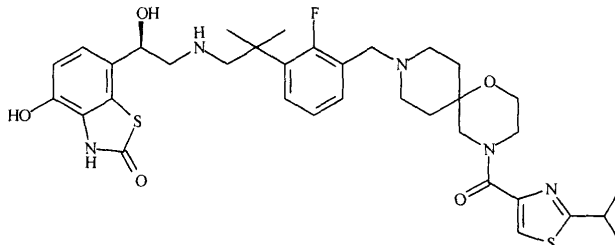


Триацетоксиборгидрид натрия (0,502 г) при 0°C добавляли к перемешиваемому раствору трифторацетата (2-изопропилтиазол-4-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона (пример 22, стадия (b)) (0,668 г) и 3-(1-(трет-бутилдиметилсилилокси)-2-метилпропан-2-ил)-2-фторбензальдегида (пример 90, стадия (f)) (0,49 г) и уксусной кислоты (0,090 мл) в NMP (20 мл). Реакционную смесь затем перемешивали при 20°C в течение 18 ч. Смесь распределяли между этилацетатом и насыщенным раствором бикарбоната натрия, органический слой дважды промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученную смолу растворяли в THF (20 мл) и обрабатывали фторидом тетрабутиламмония (1М в THF, 3,16 мл). Раствор оставляли стоять при 20°C в течение 8 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и неочищенный про-

дукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, элюируя градиентом от 0 до 1% метанола в дихлорметане с 1% триэтиламина. Чистые фракции выпаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,63 г.

m/z 490($M+H$)⁺ (APCI).

h) Дитрифторацетат (R)-7-(2-(2-(2-фтор-3-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенил)-2-метилпропиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenзо[d]тиазол-2(3H)-она



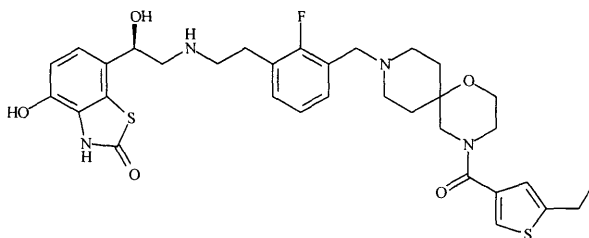
Раствор (9-(2-фтор-3-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанона (пример 90, стадия (g)) (0,21 г) в DCM (15 мл) обрабатывали трифторуксусной кислотой (0,033 мл) с последующей обработкой периодином Десса-Мартина (0,273 г) и полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 40 мин. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным раствором тиосульфата натрия (20 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и этилацетатом (30 мл) и интенсивно перемешивали в течение 5 мин. Смесь дважды экстрагировали этилацетатом, объединенные органические вещества промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом натрия и фильтровали. К этому раствору добавляли уксусную кислоту (0,025 мл) и растворитель затем удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (3 мл) и добавляли к раствору гидрохлорида (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenзо[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия (d)) (0,169 г) и уксусной кислоты (0,025 мл) в метаноле (15 мл). Смесь охлаждали на ледяной бане и обрабатывали цианоборгидридом натрия (0,054 г). Охлаждающую баню удаляли и смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Растворитель выпаривали до объема 3 мл при пониженном давлении и добавляли THF (20 мл). Смесь промывали смесью насыщенного рассола (10 мл) и насыщенного раствора бикарбоната натрия (1 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток дважды подвергали азеотропной перегонке с ацетонитрилом. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (Sunfire™, градиент: 10-40% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие целевое соединение, выпаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения. Выход 0,125 г.

m/z 698 ($M+H$)⁺ (APCI).

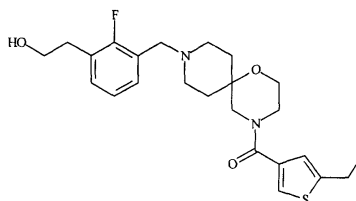
¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 11.25 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.56-7.46 (m, 2H), 7.31-7.25 (m, 1H), 6.89 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6.75 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 4.97-4.91 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.70 (s, 4H), 3.65 (s, 2H), 3.50-3.37 (m, 2H), 3.33-3.26 (m, 1H), 3.23-3.15 (m, 2H), 3.12-3.02 (m, 4H), 2.06-1.97 (m, 2H), 1.83-1.72 (m, 2H), 1.50 (s, 6H), 1.34 (d, J = 6,8 Гц, 6H). Пять заменяемых протонов не наблюдались.

Пример 91.

Дитрифторацетат (R)-7-(2-(3-((4-(5-этилтиофен-3-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-2-фторфениламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenзо[d]тиазол-2(3H)-она



а) (5-Этилтиофен-3-ил)(9-(2-фтор-3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанон

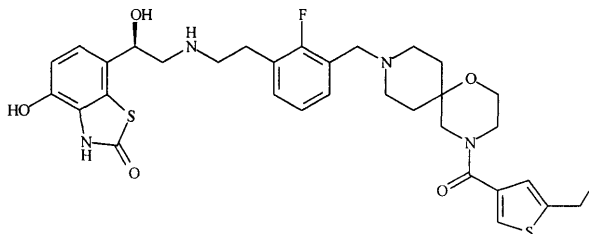


НАТУ (0,316 г) при 0°C добавляли одной порцией к раствору 9-(3-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)-2-фторбензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекана (пример 78, стадия (d))

(0,271 г) и 5-этилтиофен-3-карбоновой кислоты (0,1 г) и триэтиламина (0,36 мл) в DMF (10 мл). Смесь затем перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и рассолом, органический слой дважды промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в THF (20 мл) и обрабатывали фторидом тетрабутиламмония (1М в THF, 1,921 мл). Реакционную смесь оставляли стоять при 20°C в течение 18 ч и растворитель затем удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, используя 2%-ный метанол в дихлорметане с 1% триэтиламина в качестве растворителя. Чистые фракции выпаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения. Выход 0,12 г.

m/z 447($M+H$)⁺ (APCI).

б) Дитрифторацетат (R)-7-(2-(3-((4-(5-этилтиофен-3-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-2-фторфенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она



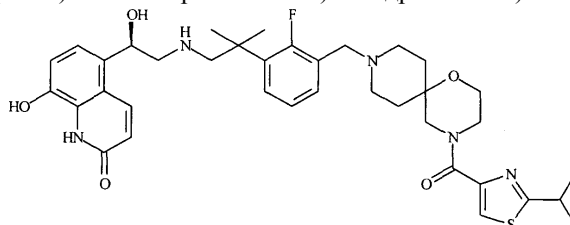
Раствор (5-этилтиофен-3-ил)(9-(2-фтор-3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона (пример 91, стадия (а)) (0,12 г) в DCM (15 мл) обрабатывали трифторуксусной кислотой (0,021 мл) с последующей обработкой периодином Десса-Мартина (0,171 г) и полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 40 мин. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным раствором тиосульфата натрия (20 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и этилацетатом (30 мл) и интенсивно перемешивали в течение 5 мин. Смесь дважды экстрагировали этилацетатом, объединенные органические вещества промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом натрия и фильтровали. К этому раствору добавляли уксусную кислоту (0,015 мл) и растворитель затем удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (3 мл) и добавляли к раствору гидрохлорида (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия (d)) (0,106 г) и уксусной кислоты (0,015 мл) в метаноле (15 мл). Смесь охлаждали на ледяной бане и обрабатывали цианоборгидридом натрия (0,034 г). Охлаждающую баню удаляли и смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Растворитель выпаривали до объема 3 мл при пониженном давлении и добавляли THF (20 мл). Смесь промывали смесью насыщенного рассола (10 мл) и насыщенного раствора бикарбоната натрия (1 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток дважды подвергали азеотропной перегонке с ацетонитрилом. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (Sunfire™, градиент: 10-40% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие целевое соединение, выпаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения. Выход 0,095 г.

m/z 655 ($M+H$)⁺ (APCI).

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 11.27 (s, 1H), 7.52-7.41 (m, 3H), 7.25 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 6.94 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.77 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4.95-4.89 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.67 (t, J = 5,0 Гц, 2H), 3.53 (t, J = 5,0 Гц, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.24 (t, J = 7,9 Гц, 2H), 3.18-3.03 (m, 8H), 2.81 (q, J = 7,5 Гц, 2H), 2.05-1.97 (m, 2H), 1.79-1.68 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7,6 Гц, 3H). Пять заменяемых протонов не наблюдались.

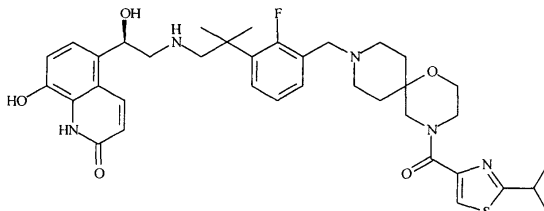
Пример 92.

Дитрифторацетат (R)-5-(2-(2-(2-фтор-3-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенил)-2-метилпропиламино)-1-гидроксиэтил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-она

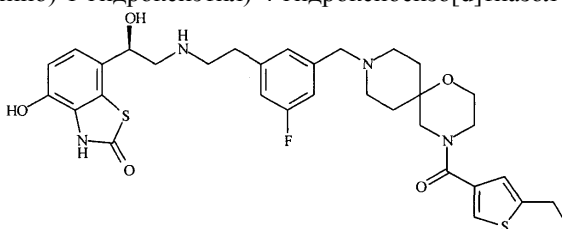


а) (R)-5-(1-(трет-Бутилдиметилсилилокси)-2-(2-(2-фтор-3-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенил)-2-метилпропиламино)этил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-он

б) Дитрифторацетат (R)-5-(2-(2-(2-фтор-3-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-
дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенил)-2-метилпропиламино)-1-гидроксиэтил)-8-гидроксихинолин-
2(1H)-она

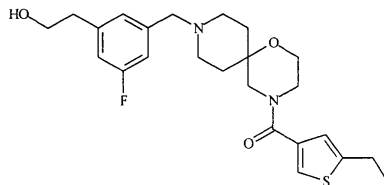


Дитрифторацетат (R)-7-(2-(3-((4-(5-этилтиофен-3-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-5-фторфенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она



- 197 -

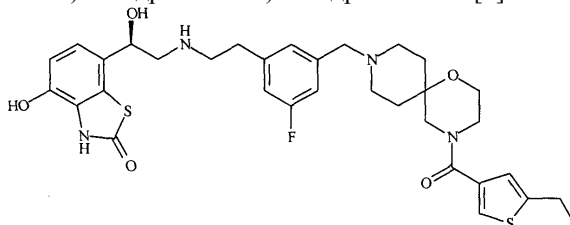
ил)метанон



НАТУ (0,449 г) при 0°C добавляли одной порцией к раствору 2-(3-(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-илметил)-5-фторфенил)этанол (пример 55, стадия (с)) (0,28 г) и 5-этилтиофен-3-карбоновой кислоты (0,142 г) и триэтиламина (0,506 мл) в DMF (10 мл). Смесь затем перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и рассолом, органический слой дважды промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, используя 2%-ный метанол в дихлорметане с 1% триэтиламина в качестве растворителя. Чистые фракции выпаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,21 г.

m/z 447(M+H)⁺(APCI).

б) Дитрифторацетат (R)-7-(2-(3-((4-(5-этилтиофен-3-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-5-фторфениламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она



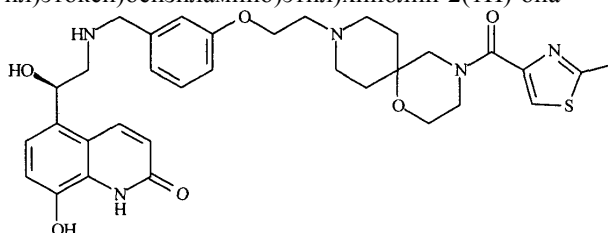
Раствор (5-этилтиофен-3-ил)(9-(3-фтор-5-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона (пример 93, стадия (а)) (0,21 г) в DCM (15 мл) обрабатывали трифторуксусной кислотой (0,036 мл) с последующей обработкой периодином Десса-Мартина (0,299 г) и полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 40 мин. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным раствором тиосульфата натрия (20 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и этилацетатом (30 мл) и интенсивно перемешивали в течение 5 мин. Смесь дважды экстрагировали этилацетатом, объединенные органические вещества промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом натрия и фильтровали. К этому раствору добавляли уксусную кислоту (0,027 мл) и растворитель затем удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (3 мл) и добавляли к раствору гидрохлорида (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия (d)) (0,185 г) и уксусной кислоты (0,027 мл) в метаноле (15 мл). Смесь охлаждали на ледяной бане и обрабатывали цианоборгидридом натрия (0,059 г). Охлаждающую баню удаляли и смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Растворитель выпаривали до объема 3 мл при пониженном давлении и добавляли THF (20 мл). Смесь промывали смесью насыщенного рассола (10 мл) и насыщенного раствора бикарбоната натрия (1 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток дважды подвергали азеотропной перегонке с ацетонитрилом. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (Sunfire™, градиент: 10-40% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие целевое соединение, выпаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения. Выход 0,115 г.

m/z 655(M+H)⁺(APCI).

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 11.26 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.28-7.17 (m, 3H), 6.93 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.77 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4.95-4.90 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.67 (t, J = 5,0 Гц, 2H), 3.53 (t, J = 4,9 Гц, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.27 (t, J = 7,9 Гц, 2H), 3.19-3.00 (m, 8H), 2.81 (q, J = 7,6 Гц, 2H), 2.07-1.99 (m, 2H), 1.80-1.68 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7,4 Гц, 3H). Пять заменяемых протонов не наблюдались.

Пример 94.

Дитрифторацетат (R)-8-гидрокси-5-(1-гидрокси-2-(3-(2-(4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этокси)бензиламино)этил)хинолин-2(1H)-она



3-(2-(4-(2-Метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этокси)бензальдегид

(пример 10, стадия (b)) (0,24 г) добавляли к смеси (R)-5-(2-амино-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-она (WO 2004106333) (0,187 г) и уксусной кислоты (0,032 мл) в метаноле (2 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин, затем охлаждали на ледяной бане. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,178 г) и смесь перемешивали в течение 2 ч и концентрировали в вакууме. Остаток распределяли между этилацетатом (50 мл) и буфером с pH 7,2 (50 мл). Водную фазу отделяли и экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Объединенные органические растворы промывали рассолом (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Очистку осуществляли посредством хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом от 95:5:0,5 до 92:8:0,8 DCM:метанол:водный аммиак '880'. Фракции, содержащие продукт, объединяли, выпаривали в вакууме и растворяли в тетрагидрофуране (5 мл). Добавляли тригидрофторид триэтиламина (0,091 мл) и смесь перемешивали в течение ночи.

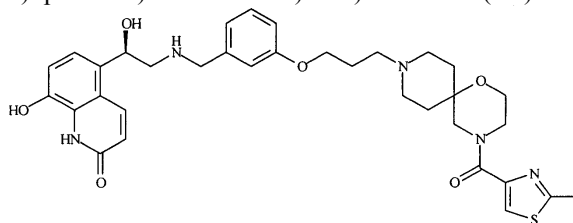
Растворитель выпаривали в вакууме и остаток растворяли в смеси ацетонитрила и воды (1:1, 5 мл). Очистку осуществляли посредством препаративной HPLC (Sunfire™, градиент: 5-50% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали в вакууме и остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,15 г.

m/z 634 (M+H)⁺ (APCI).

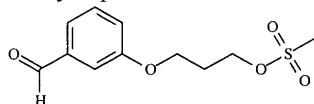
¹H ЯМР (300 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 8.09 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.37 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7.20-6.94 (m, 5H), 6.50 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 5.37 (dd, J = 8,2, 4,5 Гц, 1H), 4.37 (t, J = 5,0 Гц, 2H), 4.30-4.16 (m, 2H), 3.76-3.62 (m, 6H), 3.61-3.54 (m, 2H), 3.46-3.35 (m, 2H), 3.31-3.17 (m, 2H), 3.11-3.01 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.11-1.98 (m, 2H), 1.94-1.78 (m, 2H). Шесть заменяемых протонов не наблюдались.

Пример 95.

Дитрифторацетат (R)-8-гидрокси-5-(1-гидрокси-2-(3-(3-(4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дизаспиро[5.5]ундекан-9-ил)пропокси)бензиламино)этил)хинолин-2(1H)-она



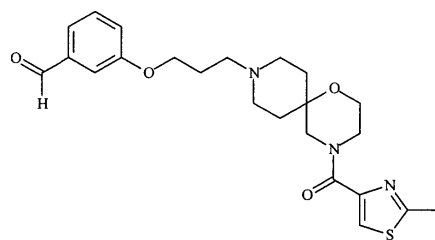
а) 3-(3-Формилфенокси)пропилметансульфонат



3-Бром-1-пропанол (3,94 мл) и карбонат калия (6,22 г) добавляли к 3-гидроксибензальдегиду (5 г) в ацетонитриле (100 мл). Полученную смесь перемешивали с кипячением с обратным холодильником в течение 5 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между этилацетатом и охлажденным на льду разбавленным водным гидроксидом натрия. Органический слой промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в DCM (30 мл) и обрабатывали триэтиламино (5,7 мл). Раствор охлаждали до 0°C и обрабатывали по каплям метансульфонилхлоридом (3,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин и затем при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь дважды промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, используя 33%-ный этилацетат в изогексане в качестве растворителя. Чистые фракции выпаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 5,20 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.98 (s, 1H), 7.50-7.43 (m, 2H), 7.40-7.39 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 4.46 (t, J = 6,2 Гц, 2H), 4.17 (t, J = 5,9 Гц, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.30-2.23 (m, 2H).

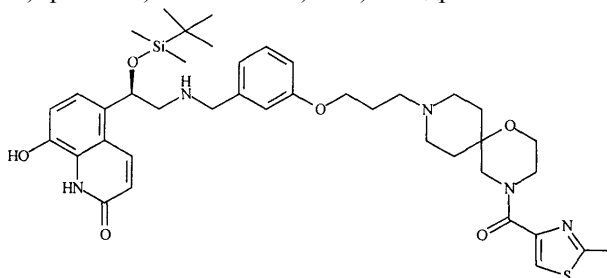
b) 3-(3-(4-(2-Метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)пропокси)бензальдегид



Раствор 3-(3-формилфенокси)пропилметансульфоната (пример 95, стадия (a)) (0,209 г) и трифтороацетата (2-метилтиазол-4-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона (пример 4, стадия (h)) (0,32 г) и триэтиламина (0,282 мл) в ацетонитриле (10 мл) нагревали при 65°C в течение 18 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток распределяли между этилацетатом и рассолом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, используя 2% метанола и 1% триэтиламина в дихлорметане. Чистые фракции выпаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,157 г.

m/z 444 (M+H)⁺ (APCI).

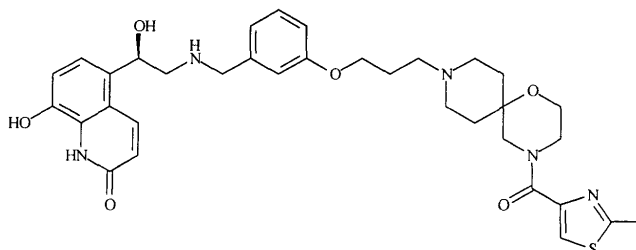
c) (R)-5-(1-(трет-Бутилдиметилсилилокси)-2-(3-(3-(4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)пропокси)бензиламино)этил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-он



Триацетоксиборгидрид натрия (0,113 г) при 0°C добавляли одной порцией к перемешиваемому раствору 3-(3-(4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)пропокси)бензальдегида (пример 95, стадия (b)) (0,157 г), (R)-5-(2-амино-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-она (WO 2004106333) (0,118 г) и уксусной кислоты (0,020 мл) в метаноле (7 мл). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Большую часть метанола выпаривали при пониженном давлении и остаток распределяли между этилацетатом и водным фосфатным буфером (pH = 7,2), органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, используя 8% метанола и 1% водного аммиака '880' в дихлорметане в качестве растворителя. Чистые фракции выпаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,160 г.

m/z 762 (M+H)⁺ (APCI).

d) Дитрифторацетат (R)-8-гидрокси-5-(1-гидрокси-2-(3-(3-(4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)пропокси)бензиламино)этил)-хинолин-2(1H)-он



Раствор (R)-5-(1-(трет-бутилдиметилсилилокси)-2-(3-(3-(4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)пропокси)бензиламино)этил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-она (пример 95, стадия (c)) (0,160 г) в THF (2 мл) обрабатывали тригидрофторидом триэтиламина (0,041 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 18 ч при 20°C. Растворитель выпаривали и неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (Sunfire™, градиент: 5-35% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие целевое соединение, выпаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения. Выход 0,081 мг.

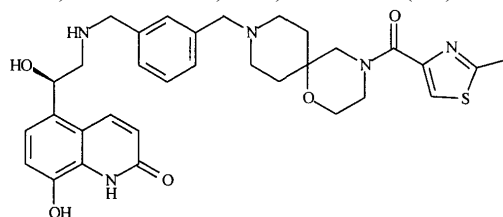
m/z 648 (M+H)⁺ (APCI).

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO) δ 10,75-10,43 (m, 2H), 10,00-9,74 (m, 1H), 9,30 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,07 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,36 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,16-7,09 (m, 3H), 7,01-6,94 (m, 2H), 6,54 (d, J =

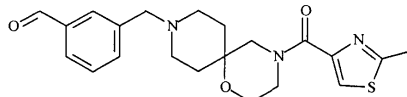
9,7 Гц, 1H), 5.35 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.07-4.00 (m, 2H), 3.83-3.16 (m, 10H), 3.08-2.90 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 2.18-2.04 (m, 4H), 1.83-1.66 (m, 2H). Один заменяемый протон не наблюдался.

Пример 96.

Дитрифторацетат (R)-8-гидрокси-5-(1-гидрокси-2-(3-((4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)бензиламино)этил)хинолин-2(1H)-она



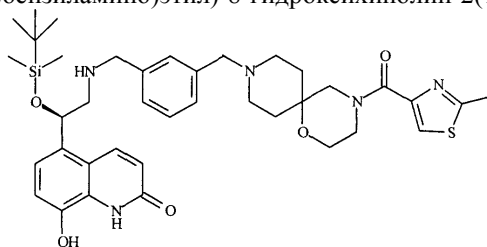
а) 3-((4-(2-Метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)бензальдегид



Раствор трифторацетата (2-метилтиазол-4-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона (пример 4, стадия (h)) (0,408 г), 3-(бромметил)бензальдегида (0,205 г) и триэтиламина (0,36 мл) в ацетонитриле (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор концентрировали в вакууме и остаток распределяли между этилацетатом и насыщенным бикарбонатом натрия. Органическую фазу дважды промывали водой, один раз рассолом, затем сушили над безводным сульфатом магния и очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, элюируя 5%-ным метанолом в дихлорметане, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде желтой смолы. Выход 0,325 г.

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 10,01 (s, 1H), 7.85 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7.61 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7.52 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 3.71-3.46 (m, 8H), 2.68 (s, 3H), 2.44-2.29 (m, 4H), 1.78-1.65 (m, 2H), 1.61-1.46 (m, 2H).

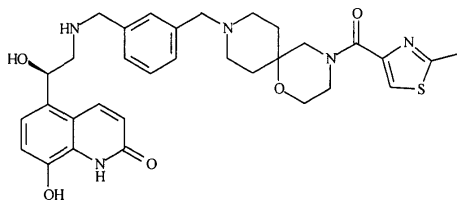
б) (R)-5-(1-(трет-Бутилдиметилсилилокси)-2-(3-((4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)бензиламино)этил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-он



Раствор 3-((4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)бензальдегида (пример 96, стадия (а)) (0,303 г), (R)-5-(2-амино-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-она (WO 2004106333) (0,330 г) и уксусной кислоты (0,043 мл) в метаноле (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем охлаждали на бане лед-вода в атмосфере азота и одной порцией обрабатывали триацетоксиборгидридом натрия (0,243 г). Смесь перемешивали в смеси лед-вода в течение 2 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток распределяли между этилацетатом и насыщенным раствором бикарбоната натрия, фазы разделяли и водную фазу дважды экстрагировали дополнительным количеством этилацетата. Остаток в виде нерастворимой смолы растворяли в метаноле. Объединенные этилацетатные фазы промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и объединяли с метанольным раствором. Смесь очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью 1:7:92 триэтиламин:метанол:дихлорметан, с получением слегка загрязненного указанного в подзаголовке продукта в виде желтой пены. Выход 0,324 г.

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 8.35 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 7.17 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7.08 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6.59 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 5.30 (dd, J = 7,3, 4,7 Гц, 1H), 3.91-3.70 (m, 8H), 3.57 (s, 2H), 3.02 (dd, J = 12,3, 7,4 Гц, 1H), 2.91-2.77 (m, 4H), 2.56-2.43 (m, 4H), 1.90 - 1.80 (m, 2H), 1.74-1.62 (m, 2H), 0,99 (s, 9H), 0,19 (s, 3H), 0,00 (s, 3H). Три заменяемых протона не наблюдались.

с) Дитрифторацетат (R)-8-гидрокси-5-(1-гидрокси-2-(3-((4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)бензиламино)этил)хинолин-2(1H)-она



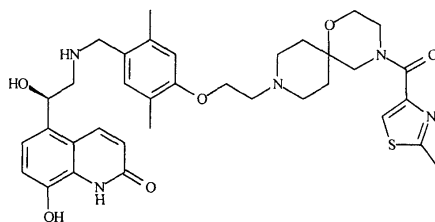
Раствор (R)-5-(1-(трет-бутилдиметилсилилокси)-2-(3-((4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)бензиламино)этил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-она (пример 96, стадия (b)) (0,320 г) и тригидрофторида триэтиламина (0,15 мл) в THF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в смеси ацетонитрила (3 мл) и воды (1 мл) и полученный раствор очищали посредством препаративной HPLC (Sunfire™, градиент: 5-50% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие продукт, концентрировали в вакууме и три раза совместно выпаривали из ацетонитрила с получением белой пены. Эту пену растирали с диэтиловым эфиром с получением твердого вещества, которое извлекали фильтрацией, промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме при комнатной температуре с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. Выход 0,264 г.

m/z 604 (M+H)⁺ (APCI).

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 8.08 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.65-7.49 (m, 4H), 7.10 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6.97 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6.52 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 5.35 (dd, J = 8,6, 4,2 Гц, 1H), 4.35-4.21 (m, 4H), 3.74-3.57 (m, 6H), 3.23-2.98 (m, 6H), 2.67 (s, 3H), 2.06-1.91 (m, 2H), 1.85-1.65 (m, 2H). Шесть заменяемых протонов не наблюдались.

Пример 97.

Дитрифторацетат (R)-5-(2-(2,5-диметил-4-(2-(4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этокси)бензиламино)-1-гидроксиэтил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-она



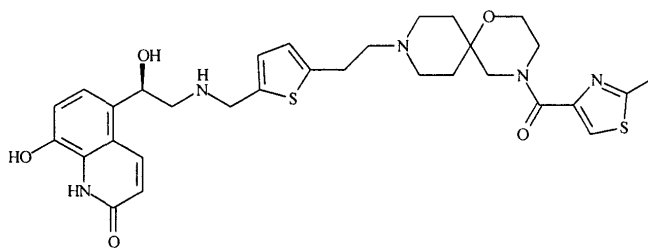
2,5-Диметил-4-(2-(4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этокси)бензальдегид (пример 18, стадия (f)) (0,08 г) добавляли к смеси (R)-5-(2-амино-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-она (WO 2004106333) (0,088 г) и уксусной кислоты (0,010 мл) в метаноле (2 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин, затем охлаждали на ледяной бане. Затем добавляли цианоборгидрид натрия (0,016 г) и смесь перемешивали в течение 2 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом от 95:5:0,5 до 92:8:0,8 DCM:метанол:водный аммиак '880'. Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали в вакууме. Остаток перерастворяли в тетрагидрофуране (5 мл), добавляли тригидрофторид триэтиламина (0,028 мл) и смесь перемешивали в течение ночи. Растворитель выпаривали в вакууме. Очистку осуществляли посредством препаративной HPLC (Sunfire™, градиент: 5-50% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие продукт, объединяли, выпаривали в вакууме и остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,07 г.

m/z 662 (M+H)⁺ (APCI).

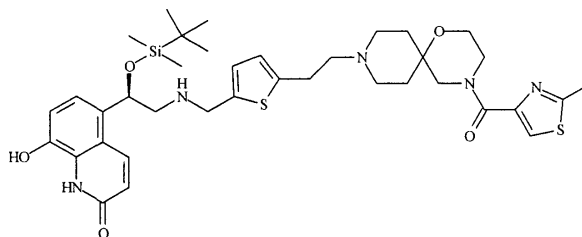
¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 8.12 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.12 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6.99 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.51 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 5.38 (dd, J = 8,2, 4,6 Гц, 1H), 4.35 (t, J = 4,9 Гц, 2H), 4.25-4.13 (m, 2H), 3.76-3.64 (m, 6H), 3.61-3.53 (m, 2H), 3.46-3.36 (m, 2H), 3.33-3.20 (m, 2H), 3.19-3.10 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.12-2.01 (m, 2H), 1.95-1.79 (m, 2H). Шесть заменяемых протонов не наблюдались.

Пример 98.

Дитрифторацетат (R)-8-гидрокси-5-(1-гидрокси-2-((5-(2-(4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этил)тиофен-2-ил)метиламино)этил)хинолин-2(1H)-она



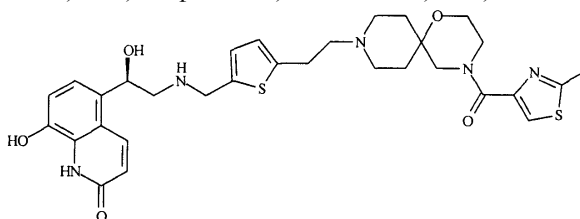
а) Дитрифторацетат (R)-5-(1-(трет-бутилдиметилсилилокси)-2-((5-(2-(4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этил)тиофен-2-ил)метиламино)этил)-8-гидрокси-хинолин-2(1H)-она



Раствор 5-(2-(4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этил)тиофен-2-карбальдегида (пример 21, стадия (с)) (0,188 г) и (R)-5-(2-амино-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-она (WO 2004106333) (0,150 г) в метаноле (10 мл) обрабатывали уксусной кислотой (0,026 мл) с последующей обработкой триацетоксиборгидридом натрия (0,143 г). Смесь перемешивали при 20°C в течение 18 ч. Добавляли дополнительное количество триацетоксиборгидрида натрия (0,143 г) и перемешивание при 20°C продолжали в течение 2 ч. Добавляли дополнительное количество триацетоксиборгидрида натрия (143 мг) и перемешивание продолжали в течение 2 ч. Метанол удаляли при пониженном давлении и остаток распределяли между насыщенным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, используя 1% концентрированного водного аммиака и 8% метанола в дихлорметане в качестве растворителя. Чистые фракции выпаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,122 г.

m/z 738 (M+H)⁺ (APCI).

б) Дитрифторацетат (R)-8-гидрокси-5-(1-гидрокси-2-((5-(2-(4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этил)тиофен-2-ил)метиламино)этил)хинолин-2(1H)-она



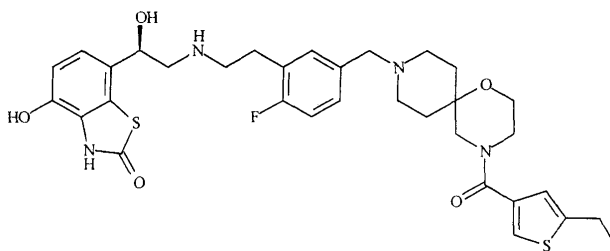
Раствор (R)-5-(1-(трет-бутилдиметилсилилокси)-2-((5-(2-(4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этил)тиофен-2-ил)метиламино)-этил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-она (пример 98, стадия (а)) (0,122 г) в THF (4 мл) обрабатывали раствором тригидрофторида триэтиламина (0,035 мл) в метаноле (1 мл) и полученную смесь оставляли стоять при 20°C в течение 18 ч. Растворители удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (Sunfire™, градиент: 10-40% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие целевое соединение, выпаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения. Выход 0,085 г.

m/z 624 (M+H)⁺ (APCI).

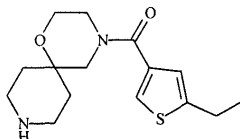
¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 8.10 (d, J = 31,8 Гц, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.15 (d, J = 12,5 Гц, 1H), 7.10 (d, J = 15,7 Гц, 1H), 6.98 (d, J = 22,6 Гц, 1H), 6.92 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 6.53 (d, J = 30,4 Гц, 1H), 5.37-5.31 (m, 1H), 4.41 (dd, J = 17,7, 14,4 Гц, 2H), 3.71 (s, 4H), 3.66 (s, 2H), 3.42-3.33 (m, 4H), 3.27-3.06 (m, 6H), 2.68 (s, 3H), 2.10-1.98 (m, 2H), 1.88-1.75 (m, 2H). Шесть заменяемых протонов не наблюдались.

Пример 99.

Дитрифторацетат (R)-7-(2-(5-((4-(5-этилтиофен-3-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-2-фторфенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она



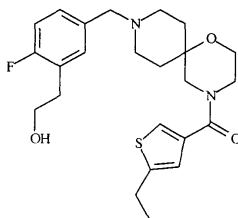
а) Трифторацетат (5-этилтиофен-3-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона



НАТУ (1,15 г) при 0°C добавляли одной порцией к раствору гидрохлорида трет-бутил-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (WuXi PharmaTech) (0,682 г) и 5-этилтиофен-3-карбоновой кислоты (0,364 г) и триэтиламина (1,3 мл) в DMF (10 мл). Смесь затем перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и рассолом, органический слой дважды промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, используя 50%-ный этилацетат в изогексане. Чистые фракции выпаривали досуха с получением 'BOC'-защищенного промежуточного соединения. Добавляли DCM (10 мл), затем трифторуксусную кислоту (10 мл) и полученный раствор оставляли стоять при 20°C в течение 25 мин. Добавляли толуол (30 мл) и растворители выпаривали при пониженном давлении. Остаток дважды подвергали азеотропной перегонке с ацетонитрилом с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,950 г.

m/z 295(M+H)⁺(APCI).

б) (5-Этилтиофен-3-ил)(9-(4-фтор-3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанон

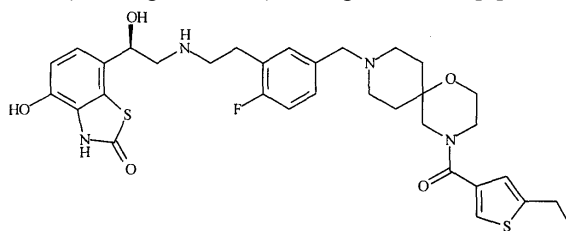


2-(5-(Бромметил)-2-фторфенил)этанол (пример 47, стадия (а)) (0,171 г) добавляли к раствору трифторацетата (5-этилтиофен-3-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона (пример 99, стадия (а)) (0,3 г) и триэтиламина (0,410 мл) в ацетонитриле (15 мл) и смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч.

Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток распределяли между этилацетатом и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматография на диоксиде кремния, используя 1% триэтиламина и 2% метанола в дихлорметане в качестве растворителя. Чистые фракции выпаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,2 г.

m/z 447(M+H)⁺(APCI).

с) Дитрифторацетат (R)-7-(2-(5-((4-(5-этилтиофен-3-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-2-фторфенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она



Раствор (5-этилтиофен-3-ил)(9-(4-фтор-3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона (пример 99, стадия (b)) (0,2 г) в DCM (15 мл) обрабатывали трифторуксусной кислотой (0,035 мл) с последующей обработкой периодинамом Десса-Мартина (0,285 г) и полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 40 мин. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным раствором тиосульфата натрия (20 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и этилацетатом (30 мл) и интенсивно перемешивали в течение 5 мин. Смесь дважды экстрагировали этилацетатом, объе-

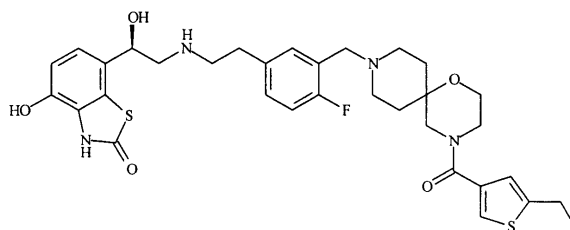
диненные органические вещества промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом натрия и фильтровали. К этому раствору добавляли уксусную кислоту (0,026 мл) и растворитель затем удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (3 мл) и добавляли к раствору гидрохлорида (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия (d)) (0,176 г) и уксусной кислоты (0,026 мл) в метаноле (15 мл). Смесь охлаждали на ледяной бане и обрабатывали цианоборгидридом натрия (0,056 г). Охлаждающую баню удаляли и смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Растворитель выпаривали до объема 3 мл при пониженном давлении и добавляли THF (20 мл). Смесь промывали смесью насыщенного рассола (10 мл) и насыщенного раствора бикарбоната натрия (1 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток дважды азеотропно перегоняли с ацетонитрилом. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (Sunfire™, градиент: 10-40% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие целевое соединение, выпаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения. Выход 0,14 г.

(M+H)⁺ 655 (APCI).

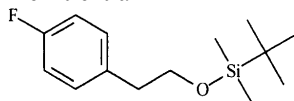
¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 11.27 (s, 1H), 7.49-7.44 (m, 3H), 7.29-7.23 (m, 1H), 6.94 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.77 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4.94-4.89 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.67 (t, J = 5,0 Гц, 2H), 3.53 (t, J = 5,0 Гц, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.24 (t, J = 8,1 Гц, 2H), 3.18-3.02 (m, 8H), 2.81 (q, J = 7,5 Гц, 2H), 2.07-1.98 (m, 2H), 1.79-1.67 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7,4 Гц, 3H). Пять заменяемых протонов не наблюдались.

Пример 100.

Дитрифторацетат (R)-7-(2-(3-((4-(5-этилтиофен-3-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-4-фторфенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она



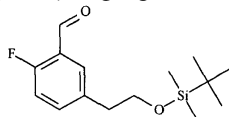
а) трет-Бутил(4-фторфенетокси)диметилсилан



трет-Бутилдиметилсилилхлорид (0,903 г) добавляли порциями к перемешиваемому раствору 2-(4-фторфенил)этанол (0,7 г) и имидазола (0,408 г) в DMF (20 мл) при 20°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре и затем распределяли между этилацетатом и рассолом. Органический слой дважды промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, используя 2%-ный этилацетат в изогексане в качестве растворителя. Чистые фракции выпаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,99 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.18-7.13 (m, 2H), 6.99-6.93 (m, 2H), 3.77 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 2.78 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 0,86 (s, 9H), -0,03 (s, 6H)

б) 5-(2-трет-Бутилдиметилсилилокси)этил)-2-фторбензальдегид

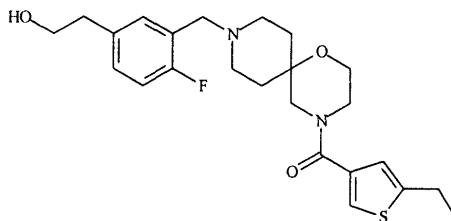


втор-Бутиллитий (1,4 М в циклогексане, 2,78 мл) добавляли к сухому тетрагидрофурану (10 мл) в атмосфере азота и раствор охлаждали до -78°C. Медленно по каплям добавляли N1-(2-(диметиламино)этил)-N1,N2,N2-триметилэтан-1,2-диамин (0,674 г). Затем по каплям в течение 5 мин добавляли раствор трет-бутил(4-фторфенетокси)диметилсилана (пример 100, стадия (а)) (0,99 г) в сухом тетрагидрофуране (3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при -78°C. По каплям в течение 5 мин добавляли DMF (2,1 мл) и смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, а затем при комнатной температуре в течение 45 мин. Реакционную смесь гасили добавлением воды. Добавляли этилацетат (200 мл) и органическую фазу промывали три раза водой, затем дважды 2 М HCl и затем дважды водой. Органический раствор промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, используя 2%-ный этилацетат в изогексане в качестве растворителя. Чистые фракции выпаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,5 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,36 (s, 1H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.11-7.06 (m, 1H), 3.80

(t, J = 6,5 Гц, 2H), 2.83 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 0,85 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

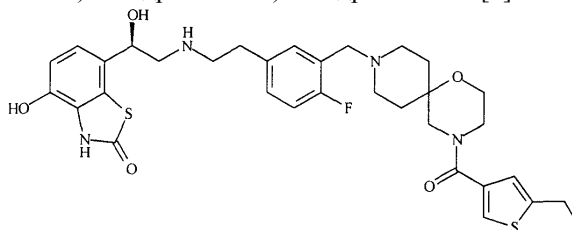
с) (5-Этилтиофен-3-ил)(9-(2-фтор-5-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанон



Триацетоксиборгидрид натрия (0,225 г) при 0°C добавляли к перемешиваемому раствору трифторацетата (5-этилтиофен-3-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона (пример 99, стадия (а)) (0,289 г) и 5-(2-(трет-бутилдиметилсилокси)этил)-2-фторбензальдегида (пример 100, стадия (b)) (0,2 г) и уксусной кислоты (0,041 мл) в NMP (20 мл). Реакционную смесь затем перемешивали при 20°C в течение 18 ч. Добавляли дополнительное количество триацетоксиборгидрида натрия (0,150 г) и перемешивание продолжали в течение 4 ч. Смесь распределяли между этилацетатом и насыщенным раствором бикарбоната натрия, органический слой дважды промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученную смолу растворяли в THF (20 мл) и обрабатывали TBAF (1M в THF, 1,4 мл). Раствор оставляли стоять при 20°C в течение 8 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, используя 2%-ный метанол в дихлорметане с 1% триэтиламина в качестве растворителя. Чистые фракции выпаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,18 г.

m/z 447(M+H)⁺ (APCI).

д) Дитрифторацетат (R)-7-(2-(3-((4-(5-этилтиофен-3-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-4-фторфенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она



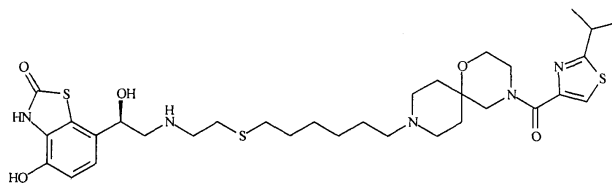
Раствор (5-этилтиофен-3-ил)(9-(2-фтор-5-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона (пример 100, стадия (с)) (0,18 г) в DCM (15 мл) обрабатывали трифторуксусной кислотой (0,031 мл) с последующей обработкой периодином Десса-Мартина (0,256 г) и полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 40 мин. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным раствором тиосульфата натрия (20 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и этилацетатом (30 мл) и интенсивно перемешивали в течение 5 мин. Смесь дважды экстрагировали этилацетатом, объединенные органические вещества промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом натрия и фильтровали. К этому раствору добавляли уксусную кислоту (0,023 мл) и растворитель затем удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (3 мл) и добавляли к раствору гидрохлорида (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия (d)) (0,159 г) и уксусной кислоты (0,023 мл) в метаноле (15 мл). Смесь охлаждали на ледяной бане и обрабатывали цианоборгидридом натрия (0,051 г). Охлаждающую баню удаляли и смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Растворитель выпаривали до объема 3 мл при пониженном давлении и добавляли THF (20 мл). Смесь промывали смесью насыщенного рассола (10 мл) и насыщенного раствора бикарбоната натрия (1 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток дважды подвергали азеотропной перегонке с ацетонитрилом. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (Sunfire™, градиент: 10-40% ацетонитрила в 0,2%-ной водной TFA). Фракции, содержащие целевое соединение, выпаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения. Выход 0,14 г.

m/z 655 (M+H)⁺ (APCI).

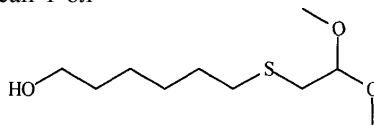
¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 90°C) δ 11.27 (s, 1H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.42-7.37 (m, 1H), 7.25 (t, J = 9,1 Гц, 1H), 6.93 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.77 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 4.94-4.88 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.67 (t, J = 5,0 Гц, 2H), 3.53 (t, J = 5,0 Гц, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.23 (t, J = 8,2 Гц, 2H), 3.18-2.97 (m, 8H), 2.81 (q, J = 7,8 Гц, 2H), 2.04-1.98 (m, 2H), 1.79-1.69 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7,6 Гц, 3H). Пять заменяемых протонов не наблюдались.

Пример 101.

Формиат (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(2-(6-(4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро [5.5]ундекан-9-ил)гексилтио)этиламино)этил)бензо [d]тиазол-2(3H)-она



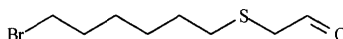
а) 6-(2,2-диметоксиэтилтио)гексан-1-ол



К раствору 6-меркаптогексан-1-ола (2,5 мл) в MeCN (30 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (60%-ная суспензия в минеральном масле, 0,81 г). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем добавляли 2-бром-1,1-диметоксиэтан (2,4 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 20 ч, затем гасили добавлением насыщенного раствора бикарбоната натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом (x 3), затем объединенные органические вещества промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, затем рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме. Очистку осуществляли посредством хроматографии на силикагеле, элюируя 25%-ным этилацетатом в циклогексане, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде бесцветной жидкостм. Выход 1,85 г.

¹H ЯМР (400 МГц, D₄-MeOH) δ 4.49 (t, J = 5,5 Гц, 1H), 3.64 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 3.37 (s, 6H), 2.69 (d, J = 5,5 Гц, 2H), 2.59 (t, J = 7,4 Гц, 2H), 1.66-1.52 (m, 4H), 1.46-1.32 (m, 4H). Один заменяемый протон не наблюдался.

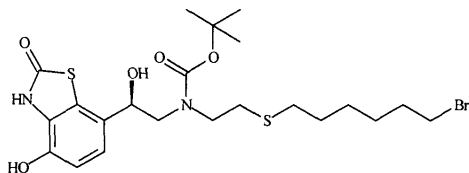
b) 2-(6-Бромгексилтио)ацетальдегид



К раствору 6-(2,2-диметоксиэтилтио)гексан-1-ола (пример 101, стадия (а)) (1,85 г) в DCM (75 мл) при 0°C под N₂ порциями добавляли тетрабромид углерода (3,31 г) с последующим добавлением трифенилфосфина (2,62 г). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 1,25 ч, затем концентрировали в вакууме. Очистку осуществляли посредством хроматографии на силикагеле, элюируя 0-50% этилацетата в циклогексане, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде желтой жидкости. Выход 1,31 г.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 9.47 (t, J = 3,5 Гц, 1H), 3.43-3.36 (m, 2H), 3.18 (d, J = 3,5 Гц, 2H), 2.44 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 1.91-1.81 (m, 2H), 1.64-1.53 (m, 2H), 1.49-1.36 (m, 4H).

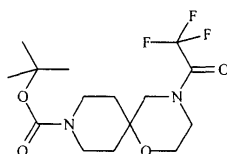
с) (R)-трет-Бутил-2-(6-бромгексилтио)этил(2-гидрокси-2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]тиазол-7-ил)этил)карбамат



К раствору 2-(6-бромгексилтио)ацетальдегида (пример 101, стадия (b)) (1,2 г) в DMF (20 мл) с уксусной кислотой (0,287 мл) и 3 Å молекулярными ситами при 0°C под N₂ добавляли гидрохлорид (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия (d)) (1,45 г). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,6 г) и смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Добавляли ди-трет-бутилкарбонат (1,1 г) и перемешивание продолжали в течение 20 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора бикарбоната натрия (40 мл), затем раствор экстрагировали этилацетатом (x 3). Объединенные органические растворы промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме. Очистку осуществляли посредством хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% этилацетата в циклогексане, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде желтого масла. Выход 0,56 г.

¹H ЯМР (300 МГц, D₄-MeOH) δ 6.89 (dd, J = 18,6, 8,3 Гц, 1H), 6.72 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4.87 (s, 1H), 3.59-3.39 (m, 4H), 3.33-3.29 (m, 2H), 2.64-2.41 (m, 4H), 1.89-1.80 (m, 2H), 1.66-1.32 (m, 15H). Три заменяемых протона не наблюдались.

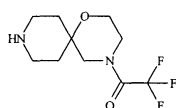
d) трет-Бутил-4-(2,2,2-трифторацетил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат



Раствор трифторуксусного ангидрида (2,2 мл) в DCM (14 мл) добавляли по каплям в течение 20 мин к раствору гидрохлорида трет-бутил-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (WuXi PharmaTech) (4,7 г) и триэтиламина (4,9 мл) в DCM (90 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 45 мин и затем при КТ в течение 2 ч. Добавляли воду (90 мл) и смесь интенсивно перемешивали в течение 10 мин. Слои разделяли и водный слой экстрагировали DCM (50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и выпаривали в вакууме. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя 40-50% EtOAc в петролейном эфире (40-60°C), с получением указанного в подзаголовке соединения в виде желтого масла. Выход 2,73 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3.86 (d, J = 13,3 Гц, 1H), 3.77 (t, J = 4,9 Гц, 2 H), 3.74-3.64 (m, 2H), 3.61 (t, J = 4,8 Гц, 1H), 3.52 (s, 1H), 3.23-3.15 (m, 1H), 3.07 (t, J = 11,4 Гц, 1H), 1.85 (d, J = 13,8 Гц, 1H), 1.77 (d, J = 13,9 Гц, 1H), 1.52-1.37 (m, 12H).

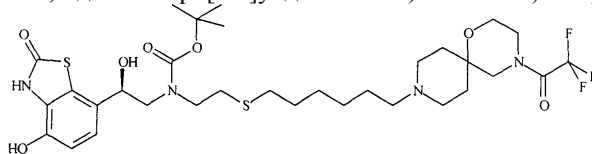
е) Трифторацетат 2,2,2-трифтор-1-(1-окса-4,9-дiazаспиро [5.5]ундекан-4-ил)этанона



Трифторуксусную кислоту (66 мл) добавляли к раствору трет-бутил-4-(2,2,2-трифторацетил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (пример 101, стадия (d)) (4,33 г) в DCM (66 мл) и полученную смесь перемешивали при КТ в течение 20 мин. Добавляли толуол (50 мл) и смесь упаривали в вакууме (× 3) с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 5,52 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.73 (br s, 2H), 3.77 (d, J = 5,1 Гц, 2H), 3.72 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 3.65 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.48 (s, 1H), 3.33 (s, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.08 (t, J = 14,6 Гц, 2H), 1.93-1.75 (m, 2H).

ф) (R)-трет-Бутил-2-гидрокси-2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]тиазол-7-ил)этил(2-(6-(4-(2,2,2-трифторацетил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)гексилтио)этил)карбамат

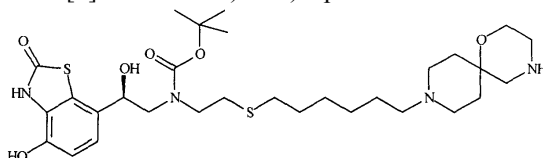


(R)-трет-Бутил-2-(6-бромгексилтио)этил(2-гидрокси-2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]тиазол-7-ил)этил)карбамат (пример 101, стадия (с)) (0,55 г) объединяли с солью трифторуксусной кислоты и 2,2,2-трифтор-1-(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)этанона (пример 101, стадия (е)) (0,25 г) и триэтиламином (0,26 мл) в ацетонитриле (20 мл) и нагревали при 80°C в течение 48 ч. Летучие вещества выпаривали в вакууме. Очистку осуществляли посредством хроматографии на силикагеле, элюируя 10% MeOH в DCM, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде желтой смолы. Выход 0,10 г и 0,074 г (менее чистое).

m/z 721(M+H)⁺

¹H ЯМР (400 МГц, D₄-MeOH) δ 6.81 (s, 1 H), 6.69 (d, J = 8,21 Гц, 1 H), 3.80-3.74 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.58-3.54 (m, 1H), 3.52-3.47 (m, 1H), 3.11-2.94 (m, 4H), 2.51-2.41 (m, 6H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.80-1.59 (m, 8H), 1.50 (s, 9H), 1.46-1.25 (m, 6H). Один протон скрыт пиком растворителя, и три заменяемых протона не наблюдались.

г) (R)-трет-Бутил-2-(6-(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)гексилтио)этил(2-гидрокси-2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]тиазол-7-ил)этил)карбамат



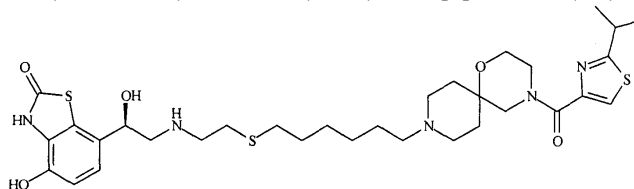
К перемешиваемому раствору (R)-трет-бутил 2-гидрокси-2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]тиазол-7-ил)этил(2-(6-(4-(2,2,2-трифторацетил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)гексилтио)этил)карбамата (пример 101, стадия (f)) (0,18 г) в метаноле (10 мл) добавляли раствор карбоната калия (0,06 г) в воде (10 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 17 ч, затем метанол удаляли под током азота. Раствор разбавляли рассолом, экстрагировали этилацетатом (× 3) и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в метаноле и выпаривали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения в виде коричневого стеклоподобного ве-

щества. Выход 0,15 г.

m/z 625 (M+H)⁺

¹H ЯМР (300 МГц, D₄-MeOH) δ 6.94-6.82 (m, 1H), 6.73 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 3.66-3.59 (m, 2H), 3.51-3.40 (m, 2H), 2.80-2.69 (m, 4H), 2.66-2.62 (m, 2H), 2.55-2.40 (m, 8H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.62-1.56 (m, 8H), 1.55-1.21 (m, 13H). Один протон скрыт пиком растворителя, и четыре заменяемых протона не наблюдались.

h) Формиат (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(2-(6-(4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дизаспиرو[5.5]ундекан-9-ил)гексилтио)этиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она



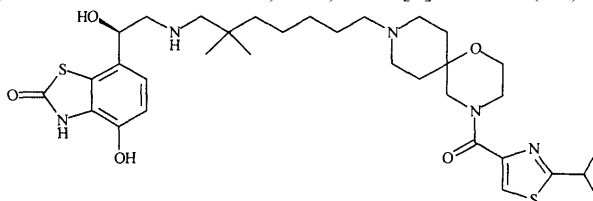
К раствору (R)-трет-бутил-2-(6-(1-окса-4,9-дизаспиро[5.5]ундекан-9-ил)гексилтио)этил(2-гидрокси-2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]тиазол-7-ил)этил)карбамата (пример 101, стадия (g)) (0,093 г) в DMF (3 мл) добавляли триэтиламин (0,062 мл) и 2-изопропилтиазол-4-карбоновую кислоту (0,025 г), а затем гексафторфосфат О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия (0,079 г). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч, затем добавляли 4 капли водного аммиака '880' и смесь перемешивали в течение 15 мин. К раствору добавляли рассол и этилацетат и фазы разделяли, затем органическую фазу экстрагировали этилацетатом (× 2). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в DCM (2 мл), затем добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл). Раствор оставляли стоять при КТ в течение 40 мин, затем добавляли толуол (20 мл) и смесь концентрировали в вакууме. Добавляли дополнительное количество толуола и смесь снова концентрировали и подвергали азеотропной перегонке с ацетонитрилом. Очистку осуществляли посредством препаративной HPLC (Phenomenex Gemini®, градиент: 10-40% ацетонитрила в 0,1%-ной водной муравьиной кислоте). Фракции, содержащие продукт, объединяли и подвергали лиофильной сушке с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. Выход 0,016 г.

m/z 678 (M+H)⁺

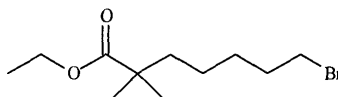
¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 80°C) δ 8.18 (s, 1H), 7.91 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 6.90 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6.72 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 4.64-4.58 (m, 1H), 3.72-3.62 (m, 2H), 3.62-3.58 (m, 6H), 3.38-3.28 (m, 1H), 2.84-2.74 (m, 6H), 2.62-2.58 (m, 2H), 2.47-2.31 (m, 6H), 1.78-1.69 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 4H), 1.45-1.41 (m, 2H), 1.38 (d, J = 6,6 Гц, 6H), 1.32-1.26 (m, 2H). Пять заменяемых протонов не наблюдались.

Пример 102.

Формиат (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(7-(4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дизаспиرو[5.5]ундекан-9-ил)-2,2-диметилгептиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-он



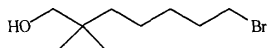
а) Этил-7-бром-2,2-диметилгептаноат



К раствору диизопропиламина (5,82 мл) в THF (30 мл) при 0°C добавляли н-бутиллитий (2,5 М в гексанах, 16,4 мл) и смесь перемешивали в течение 30 мин при данной температуре, после чего охлаждали до -78°C. По каплям добавляли этилизобутират (5 мл) и полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. После чего добавляли 1,5-дибромпентан (5,61 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, затем при КТ в течение 2,5 ч. После чего вливали в насыщенный раствор хлорида аммония. Раствор экстрагировали этилацетатом (× 2), затем объединенные органические вещества промывали водой и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме. Очистку осуществляли посредством хроматографии на силикагеле, элюируя 0-25% этилацетата в циклогексане, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде желтой жидкости. Выход 4,45 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4.08 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 3.41-3.33 (m, 2H), 1.91-1.77 (m, 2H), 1.61-1.44 (m, 2H), 1.52-1.24 (m, 2H), 1.21 (t, J = 7,1 Гц, 5H), 1.12 (s, 6H).

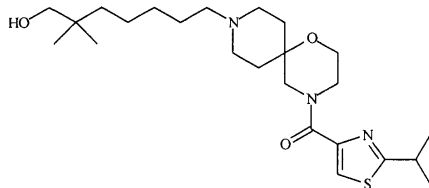
b) 7-Бром-2,2-диметилгептан-1-ол



К раствору этил-7-бром-2,2-диметилгептаноата (пример 102, стадия (a)) (1,5 г) в сухом диэтиловом эфире (50 мл) при 0°C под N₂ по каплям добавляли диизобутилугогидрид (1 М в толуоле, 12,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем гасили добавлением насыщенного тартрата калия-натрия (150 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч, затем экстрагировали этилацетатом (×3). Объединенные органические вещества промывали рассолом и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме. Очистку осуществляли посредством хроматографии на силикагеле, элюируя 0-25% этилацетата в циклогексане, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде бесцветной жидкости. Выход 1,16 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3.41 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 3.32 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 1.93-1.82 (m, 2H), 1.47-1.37 (m, 2H), 1.35-1.20 (m, 4H), 0.91-0.81 (m, 6H). Один заменяемый протон не наблюдался.

с) (9-(7-Гидрокси-6,6-диметилгептил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанол

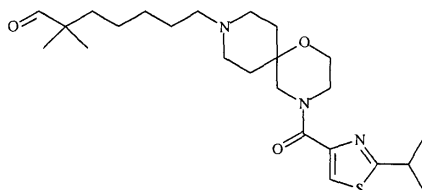


Трифторацетат (2-изопропилтиазол-4-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона (пример 22, стадия (b)) (0,5 г) растворяли в метаноле и наносили на картридж SCX, предварительно увлажненный метанолом. Картридж промывали метанолом и элюировали 2М раствором аммиака в метаноле. Элюент выпаривали в вакууме с получением соединения в форме свободного основания (0,29 г). К этому веществу добавляли 7-бром-2,2-диметилгептан-1-ол (пример 102, стадия (b)) (0,26 г) в ацетонитриле (10 мл), затем триэтиламин (0,27 мл) и полученную смесь нагревали при 60°C в течение 17 ч. Летучие вещества выпаривали в вакууме и неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя 0%, затем 5%, затем 10% метанола в DCM, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде бесцветной смолы. Выход 0,29 г.

m/z 452 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.87 (s, 1H), 4.01-3.95 (m, 2H), 3.80-3.62 (m, 2H), 3.49 (s, 1H), 3.34-3.28 (m, 2H), 3.16-3.09 (m, 1H), 2.98-2.75 (m, 3H), 2.42-2.20 (m, 2H), 2.09 (br m, 2H), 1.95-1.82 (m, 2H), 1.47-1.40 (m, 8H), 1.34-1.21 (m, 8H), 0.85 (s, 6H). Один заменяемый протон не наблюдался.

d) 7-(4-(2-Изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-2,2-диметилгептаналь

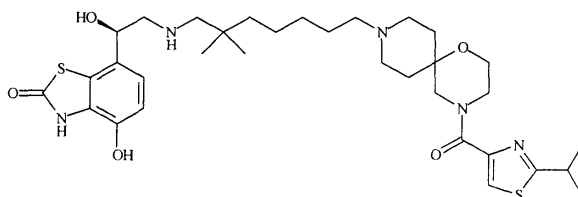


Трифторуксусную кислоту (0,048 мл) под аргоном при 0°C добавляли к раствору (9-(7-гидрокси-6,6-диметилгептил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанона (пример 102, стадия (c)) (0,28 г) в DCM (15 мл) и смесь перемешивали в течение 5 мин, после чего добавляли пептидинан Десса-Мартин (0,39 г). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, затем гасили посредством добавления насыщенного раствора бисульфита натрия (10 мл) и насыщенного раствора бикарбоната натрия (10 мл), затем добавляли этилацетат и смесь перемешивали в течение 5 мин. Слои разделяли и водный раствор экстрагировали этилацетатом (×2). Объединенные органические растворы промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия. К органической фазе добавляли уксусную кислоту (0,053 мл), затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного указанного в подзаголовке соединения в виде желтого масла. Выход 0,33 г.

m/z 450 (M+H)⁺

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9.43 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 4.02-3.86 (m, 3H), 3.82-3.67 (m, 4H), 3.36-3.26 (m, 2H), 3.24-2.97 (m, 2H), 2.85-2.66 (m, 4H), 2.03 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 1.79-1.60 (s, 2H), 1.48-1.35 (m, 8H), 1.34-1.19 (m, 4H), 1.06 (s, 6H).

е) Формиат (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(7-(4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-2,2-диметилгептиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она



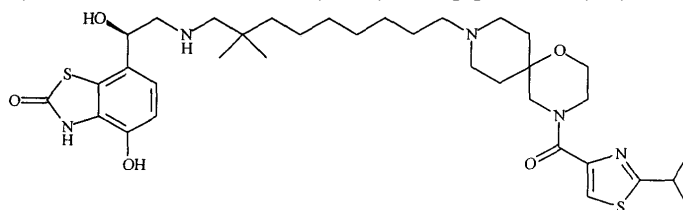
Уксусную кислоту (0,053 мл) добавляли к смеси 7-(4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-2,2-диметилгептанола (пример 102, стадия (d)) (0,33 г) и гидрохлорида (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия (d)) (0,25 г) с 3 Å молекулярными ситами в безводном метаноле (10 мл). Смесь перемешивали в течение 5 мин, затем охлаждали до 0°C. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,13 г) и полученную смесь перемешивали при КТ в течение 16,5 ч. Раствор фильтровали, затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в смеси ацетонитрила и воды и очищали посредством препаративной HPLC (Phenomenex Gemini®, градиент: 10-40% ацетонитрила в 0,1%-ной водной муравьиной кислоте). Фракции, содержащие продукт, объединяли и подвергали лиофильной сушке с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,1 г.

m/z 660 (M+H)⁺

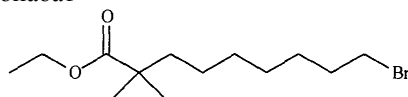
¹H ЯМР (400 МГц, D₄-MeOH) δ 8.50 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.93 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6.71 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 4.93 (dd, J = 9,5, 4,1 Гц, 1H), 3.92-3.56 (m, 6H), 3.37-3.26 (m, 1H), 3.10-2.66 (m, 10H), 2.11-1.96 (m, 2H), 1.84-1.57 (m, 4H), 1.38 (d, J = 6,9 Гц, 6H), 1.29 (s, 6H), 0.96 (s, 6H). Пять заменяемых протонов не наблюдались.

Пример 103.

Формиат (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(9-(4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-2,2-диметилнониламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она



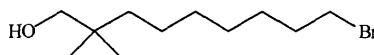
а) Этил-9-бром-2,2-диметилнонаоат



К раствору диизопропиламина (5,82 мл) в THF (30 мл) при 0°C добавляли н-бутиллитий (2,5 М в гексанах, 16,4 мл) и смесь перемешивали в течение 30 мин при данной температуре, после чего охлаждали до -78°C. По каплям добавляли этилизобутират (5 мл) и полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, после чего добавляли 1,7-дибромгептан (6,4 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, затем при КТ в течение 2 ч, после чего вливали в насыщенный раствор хлорида аммония. Раствор экстрагировали этилацетатом (× 2), затем объединенные органические вещества промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме. Очистку осуществляли посредством хроматографии на силикагеле, элюируя 0-10% этилацетата в циклогексане, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде бесцветной жидкости. Выход 1,27 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4.11 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 3.43-3.37 (m, 2H), 1.91-1.80 (m, 2H), 1.56-1.36 (m, 4H), 1.39-1.21 (m, 9H), 1.15 (s, 6H).

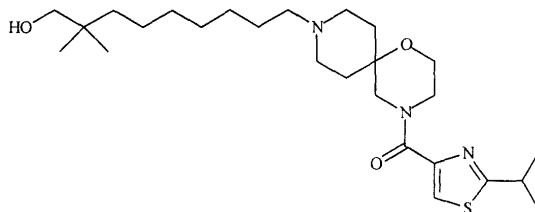
б) 9-Бром-2,2-диметилнонан-1-ол



К раствору этил-9-бром-2,2-диметилнонаоата (пример 103, стадия (a)) (1,27 г) в сухом диэтиловом эфире (40 мл) при 0°C под N₂ по каплям добавляли диизобутиллазогидрид (1 М в толуоле, 9,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1,25 ч, затем гасили посредством добавления насыщенного раствора тартрата калия-натрия (150 мл). Смесь перемешивали в течение 15 мин, затем экстрагировали этилацетатом (× 3), затем объединенные органические вещества промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме. Очистку осуществляли посредством хроматографии на силикагеле, элюируя 0-25% этилацетата в циклогексане, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде бесцветной жидкости. Выход 0,56 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3.41 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 3.31 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 1.91-1.79 (m, 2H), 1.47-1.39 (m, 2H), 1.34-1.21 (m, 8H), 0.86 (s, 6H). Один заменяемый протон не наблюдался.

с) (9-(9-Гидрокси-8,8-диметилнонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанол

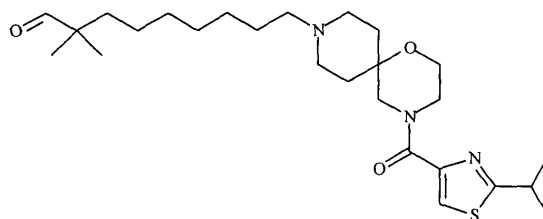


Трифторацетат 2-изопропилтиазол-4-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона (пример 22, стадия (b)) (0,5 г) растворяли в метаноле и наносили на картридж SCX, предварительно увлажненный метанолом. Картридж промывали метанолом и элюировали 2М раствором аммиака в метаноле. Элюент выпаривали в вакууме с получением соединения в форме свободного основания (0,26 г). К этому соединению добавляли 9-бром-2,2-диметилнонан-1-ол (пример 103, стадия (b)) (0,25 г) в ацетонитриле (10 мл) и триэтиламине (0,23 мл) и полученную смесь нагревали при 60°C в течение 15 ч. Летучие вещества выпаривали в вакууме и неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя 0-10% метанола в DCM, с получением неочищенного указанного в подзаголовке соединения в виде бесцветной смолы, которую повторно очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя 0-10% метанола в DCM, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества. Выход 0,37 г.

m/z 480 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.87 (s, 1H), 4.08-3.91 (m, 1H), 3.80-3.75 (m, 3H), 3.45-3.32 (m, 2H), 3.35-3.30 (m, 2H), 3.06-2.84 (m, 3H), 2.48-2.31 (m, 2H), 2.17-2.03 (m, 2H), 1.96-1.83 (m, 2H), 1.66-1.51 (m, 4H), 1.43 (d, J = 6,9 Гц, 6H), 1.39-1.31 (m, 4H), 1.30-1.16 (m, 6H), 0,86 (s, 6H). Один заменяемый протон не наблюдался.

d) 9-(4-(2-Изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-2,2-диметилнональ

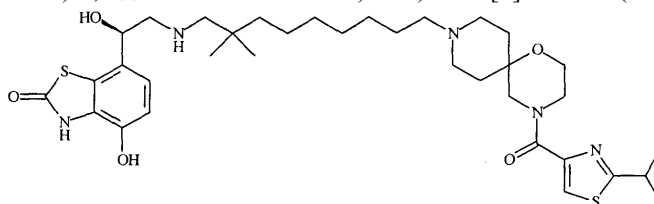


Трифторуксусную кислоту (0,059 мл) при 0°C под аргоном добавляли к раствору (9-(9-гидрокси-8,8-диметилнонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанона (пример 103, стадия (c)) (0,37 г) в DCM (20 мл) и смесь перемешивали в течение 5 мин, после чего добавляли периодинан Десса-Мартина (0,49 г). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1,25 ч, затем гасили посредством добавления насыщенного раствора тиосульфата натрия (20 мл) и насыщенного раствора бикарбоната натрия (20 мл), затем добавляли этилацетат и смесь перемешивали в течение 5 мин. Фазы разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (×2). Объединенные органические растворы промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия. К органической фазе добавляли уксусную кислоту (0,066 мл), затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного указанного в подзаголовке соединения в виде желтого масла. Выход 0,40 г.

m/z 478 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.46-9.41 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 4.05-3.89 (m, 3H), 3.82-3.67 (m, 5H), 3.36-3.26 (m, 3H), 2.87-2.79 (m, 4H), 2.09-2.02 (m, 2H), 1.77-1.65 (m, 2H), 1.47-1.36 (m, 10H), 1.32-1.13 (m, 6H), 1.03 (s, 6H).

e) Формиат (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(9-(4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-2,2-диметилнониламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она



Уксусную кислоту (0,066 мл) добавляли к смеси 9-(4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-2,2-диметилноналя (пример 103, стадия (d)) (0,4 г) и гидрохлорида (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия (d)) (0,3 г) с 3Å молекулярными ситами в безводном метаноле (10 мл). Смесь перемешивали в течение 5 мин,

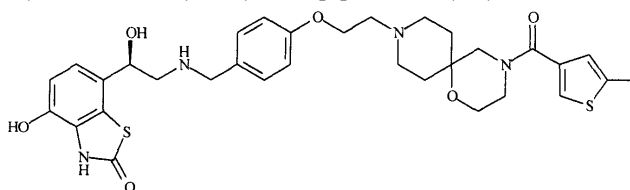
затем охлаждали до 0°C. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,16 г) и полученную смесь перемешивали при КТ в течение 16,5 ч. Раствор фильтровали, затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в смеси ацетонитрила и воды и очищали посредством препаративной HPLC (Phenomenex Gemini®, градиент: 10-40% ацетонитрила в 0,1%-ной водной муравьиной кислоте). Фракции, содержащие продукт, объединяли и подвергали лиофильной сушке с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,10 г.

m/z 688 (M+H)⁺

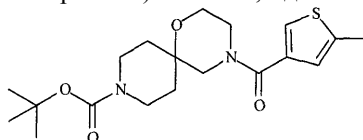
¹H ЯМР (400 МГц, D₄-MeOH) δ 8.51 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 6.92 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6.70 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 4.93-4.88 (m, 1H), 3.92-3.53 (m, 6H), 3.32-3.25 (m, 1H), 3.11-2.52 (m, 10H), 1.98 (s, 2H), 1.82-1.48 (br m, 3H), 1.37 (d, J = 6,9 Гц, 6H), 1.38-1.31 (m, 5H), 1.30-1.22 (m, 6H), 0,91 (s, 6H). Пять заменяемых протонов не наблюдались.

Пример 104.

Формиат (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(4-(2-(4-(5-метилтиофен-3-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этокси)бензиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она



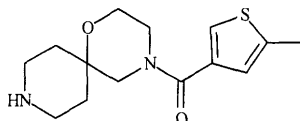
а) трет-Бутил-4-(5-метилтиофен-3-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат



Гексафторфосфат О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (0,91 г) добавляли к раствору гидрохлорид трет-бутил-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (WuXi PharmaTech) (0,5 г), 5-метил-тиофен-3-карбоновой кислоты (0,243 г) и триэтиламина (0,95 мл) в DMF (10 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь вливали в рассол (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические растворы промывали водой (150 мл), рассолом (150 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме. Очистку осуществляли посредством хроматографии на силикагеле, элюируя 0-10% метанола в дихлорметане, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде прозрачного масла. Выход 0,34 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.23 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.72 (s, 6H), 3.46 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.49 (d, J=1,1 Гц, 3H), 1.82 (brd, J= 13,5 Гц, 2H), 1.45 (s, 9H).

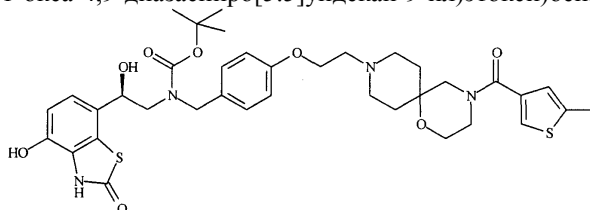
б) (5-Метилтиофен-3-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанон



Трифторуксусную кислоту (2,5 мл) добавляли к раствору трет-бутил-4-(5-метилтиофен-3-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (пример 104, стадия (а)) (0,34 г) в DCM (10 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 45 мин и оставляли стоять в течение ночи. Растворитель выпаривали в вакууме. Добавляли толуол (3 × 25 мл) и смесь выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в метаноле (20 мл) и наносили на картридж SCX, предварительно увлажненный метанолом. Картридж промывали метанолом (40 мл) и элюировали 2 М раствором аммиака в метаноле (20 мл). Элюент выпаривали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения в виде бесцветного масла. Выход 0,25 г.

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO) δ 7.50 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.67-3.57 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.38 (s, 4H), 2.68 (s, 2H), 2.45 (d, J = 1,1 Гц, 3H), 1.57 (s, 2H), 1.37 (s, 2H). Один заменяемый протон не наблюдался.

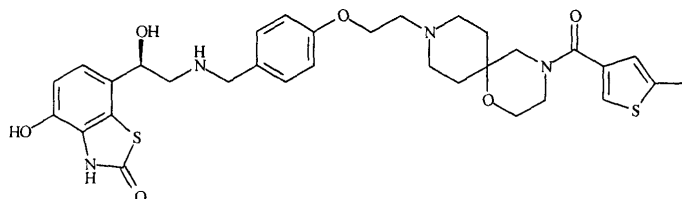
с) (R)-трет-Бутил-2-гидрокси-2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]тиазол-7-ил)этил(4-(2-(4-(5-метилтиофен-3-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этокси)бензил)карбамат



Триэтиламин (0,25 мл) добавляли к раствору (5-метилтиофен-3-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона (пример 104, стадия (b)) (0,195 г) в ацетонитриле (2,5 мл). Данный раствор добавляли к раствору (R)-2-(4-((трет-бутоксикарбонил(2-гидрокси-2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]тиазол-7-ил)этил)амино)метил)фенокс)этилметансульфоната (пример 108, стадия (c)) (0,5 г) в ацетонитриле (2,5 мл). Полученную смесь нагревали при 80°C в течение 48 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме. Очистку осуществляли посредством хроматографии на силикагеле, элюируя 0-10% метанола в дихлорметане, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде твердого вещества кремового цвета. Выход 0,33 г.

¹H ЯМР (300 МГц, D₄-MeOH) δ 7.42 (s, 1H), 7.07 (d, J = 6,7 Гц, 2H), 6.85 (d, J = 13,0 Гц, 4H), 6.70 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.66-3.48 (m, 5H), 3.38-3.29 (m, 5H), 2.90 (s, 2H), 2.80-2.55 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 1.94-1.89 (m, 1H), 1.44 (s, 4H), 1.37 (s, 6H). Три заменяемых протона не наблюдались.

d) Формиат (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(4-(2-(4-(5-метилтиофен-3-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этокс)бензиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она



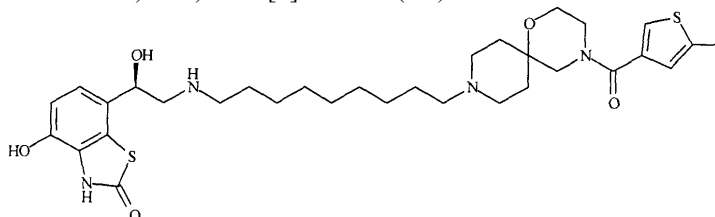
Трифторуксусную кислоту (1,2 мл) добавляли к раствору (R)-трет-бутил-2-гидрокси-2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]тиазол-7-ил)этил(4-(2-(4-(5-метилтиофен-3-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этокс)бензил)карбамата (пример 104, стадия (c)) (0,33 г) в DCM (5 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 10 мин. Добавляли толуол (20 мл) и смесь упаривали в вакууме. Остаток подвергали азеотропной перегонке с толуолом (3 × 20 мл). Очистку осуществляли посредством препаративной HPLC (Phenomenex Gemini®, градиент: 5-40% ацетонитрила в 0,1%-ной водной муравьиной кислоте). Фракции, содержащие продукт, объединяли и подвергали лиофильной сушке с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,12 г.

m/z 639 (M+H)⁺

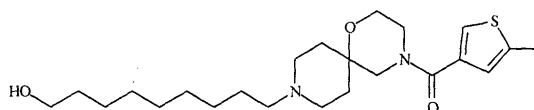
¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO) δ 8.13 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8,34 Гц, 2H), 6.88-6.78 (m, 4H), 6.66 (d, J = 8,27 Гц, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.09-4.00 (m, 2H), 3.85-3.77 (m, 3H), 3.67-3.60 (m, 4H), 3.56-3.47 (m, 2H), 2.81-2.63 (m, 5H), 2.49-2.36 (m, 5H), 1.77-1.67 (m, 2H), 1.59-1.37 (m, 2H). Пять заменяемых протонов не наблюдались.

Пример 105.

Формиат (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(9-(4-(5-метилтиофен-3-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)нониламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она



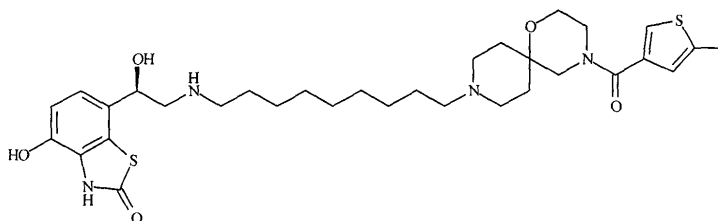
a) (9-(9-Гидроксинонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(5-метилтиофен-3-ил)метанон



Раствор 9-бром-1-нонанол (0,335 г) в ацетонитриле (3 мл) добавляли к раствору (5-метилтиофен-3-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона (пример 104, стадия (b)) (0,28 г) и триэтиламина (0,278 мл) в ацетонитриле (7 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь упаривали в вакууме и остаток переносили в DCM (30 мл), промывали рассолом (2 × 15 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме. Очистку осуществляли посредством хроматографии на силикагеле, элюируя 0-10% метанола в дихлорметане, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,3 г.

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO) δ 7.54 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.32 (t, J = 5,1 Гц, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.41-3.33 (m, 3H), 2.95 (s, 4H), 2.45 (d, J = 1,1 Гц, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.64 (s, 4H), 1.40 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 1.26 (s, 11H). Один заменяемый протон не наблюдался.

b) Формиат (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(9-(4-(5-метилтиофен-3-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)нониламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она



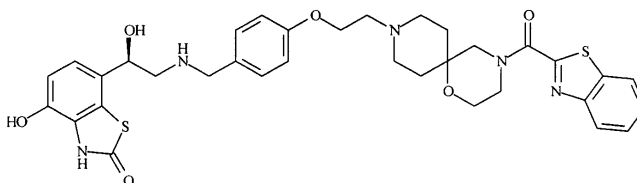
Трифторуксусную кислоту (0,055 мл) при 0°C под аргоном добавляли к раствору (9-(9-гидроксинил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(5-метилтиофен-3-ил)метанона (пример 105, стадия (a)) (0,3 г) в DCM (15 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин и затем добавляли периодинан Десса-Мартина (0,45 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем гасили посредством добавления насыщенного раствора тиосульфата натрия (14 мл) и насыщенного раствора бикарбоната натрия (14 мл), затем добавляли этилацетат (30 мл) и смесь перемешивали в течение 5 мин. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2 × 40 мл). К объединенным органическим слоям добавляли уксусную кислоту (0,159 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали в вакууме. Желтое масло растворяли в сухом метаноле (15 мл). Добавляли гидрохлорид (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она (WO 2007027134, пример 1, стадия (d)) (0,28 г), а затем уксусную кислоту (0,061 мл) и 3 Å молекулярные сита. После перемешивания в течение 5 мин при комнатной температуре реакционную смесь охлаждали до 0°C. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,15 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали и растворитель выпаривали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (Phenomenex Gemini®, градиент: 5-40% ацетонитрила в 0,1%-ной водной муравьиной кислоте). Фракции, содержащие продукт, объединяли и подвергали лиофильной сушке с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,07 г.

m/z 631 (M+H)⁺

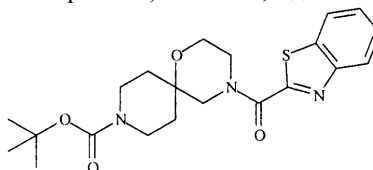
¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO) δ 8.24 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.85-6.80 (m, 2H), 6.67 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 4.67 (t, J = 6,5 Гц, 1H), 3.63-3.21 (m, 6H), 2.75 (d, J = 6,5 Гц, 2H), 2.63 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 2.40 (d, J = 1,1 Гц, 3H), 2.38-2.16 (m, 6H), 1.70-1.61 (m, 2H), 1.47-1.29 (m, 6H), 1.19 (s, 10H). Пять заменяемых протонов не наблюдались.

Пример 106.

Формиат (R)-7-(2-(4-(2-(4-(бензо[d]тиазол-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этокси)бензиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она



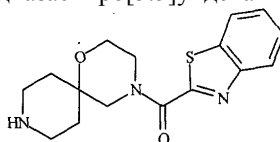
а) трет-Бутил-4-(бензо[d]тиазол-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат



Гексафторфосфат О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (1,45 г) добавляли к раствору гидрохлорида трет-бутил-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (WuXi PharmaTech) (0,8 г), 1,3-бензотиазол-2-карбоновой кислоты (0,588 г) и триэтиламина (1,51 мл) в DMF (15 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 16 ч. Объем DMF снижали в вакууме и реакционную смесь распределяли между водой (30 мл) и этилацетатом (30 мл). Органический слой промывали водой (30 мл) и рассолом (30 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали в вакууме. Очистку осуществляли посредством хроматографии на силикагеле, элюируя 0-10% метанола в дихлорметане, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде желтого масла. Выход 0,83 г.

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO) δ 8.23-8.09 (m, 2H), 7.63-7.52 (m, 2H), 4.34 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.71 (s, 1H), 3.64-3.51 (m, 3H), 3.08 (s, 2H), 1.76 (d, J = 13,7 Гц, 2H), 1.55-1.34 (m, 11H).

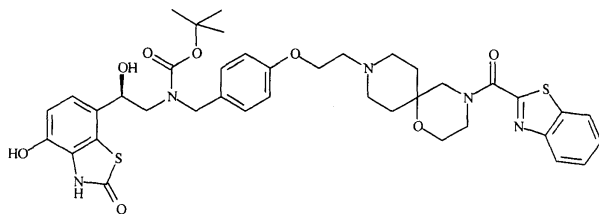
б) Бензо[d]тиазол-2-ил-(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанон



Трифторуксусную кислоту (5 мл) добавляли к раствору трет-бутил-4-(бензо[d]тиазол-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (пример 106, стадия (a)) (0,83 г) в DCM (15 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 25 мин. Растворитель выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в смеси DCM:метанол (1:1) (5 мл) и наносили на картридж SCX, предварительно увлажненный смесью DCM:метанол (1:1). Картридж промывали метанолом (60 мл) и элюировали 2 М раствором аммиака в метаноле (40 мл). Элюент выпаривали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения в виде бесцветного масла. Выход 0,57 г.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 8.18-8.13 (m, 1H), 8.10-8.07 (m, 1H), 7.60-7.50 (m, 2H), 4.25 (t, $J = 4,8$ Гц, 1H), 4.17 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.65 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 3.56 (s, 1H), 2.73-2.46 (m, 4H), 1.62-1.54 (m, 2H), 1.50-1.36 (m, 2H).

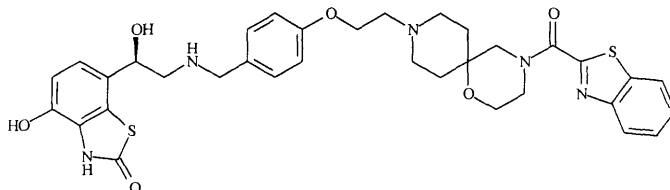
c) (R)-трет-Бутил-4-(2-(4-(бензо[d]тиазол-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этокси)бензил(2-гидрокси-2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]тиазол-7-ил)этил)карбамат



Триэтиламин (0,25 мл) добавляли к раствору бензо[d]тиазол-2-ил(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона (пример 106, стадия (b)) (0,22 г) в ацетонитриле (2,5 мл). Этот раствор добавляли к раствору (R)-2-(4-((трет-бутоксикарбонил(2-гидрокси-2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]тиазол-7-ил)этил)амино)метил)фенокси)этилметансульфоната (пример 108, стадия (c)) (0,5 г) в ацетонитриле (2,5 мл). Полученную смесь нагревали при 80°C в течение 48 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме. Очистку осуществляли посредством хроматографии на силикагеле, элюируя 0-10% метанола в дихлорметане, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде кремовой пены. Выход 0,34 г.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 11.49 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 8.14 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7.64-7.56 (m, 2H), 7.07 (s, 2H), 6.93-6.79 (m, 2H), 6.78-6.67 (m, 2H), 5.68 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.35-4.22 (m, 3H), 4.07 (s, 4H), 3.76 (s, 2H), 3.70 (s, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.17 (s, 6H), 2.67 (s, 2H), 1.77 (s, 1H), 1.62 (s, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.27 (s, 6H). Один заменяемый протон не наблюдался.

d) Формиат (R)-7-(2-(4-(2-(4-(бензо[d]тиазол-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этокси)бензиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она



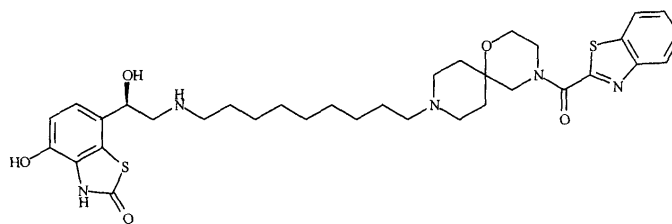
Трифторуксусную кислоту (1,25 мл) добавляли к раствору (R)-трет-бутил 4-(2-(4-(бензо[d]тиазол-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этокси)бензил(2-гидрокси-2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]тиазол-7-ил)этил)карбамата (пример 106, стадия (c)) (0,33 г) в DCM (4 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 10 мин. Добавляли толуол (20 мл) и смесь упаривали в вакууме. Остаток подвергали азеотропной перегонке с толуолом (3 $\times$ 20 мл). Очистку осуществляли посредством препаративной HPLC (Phenomenex Gemini®, градиент: 5-40% ацетонитрила в 0,1%-ной водной муравьиной кислоте). Фракции, содержащие продукт, объединяли и подвергали лиофильной сушке с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,096 г.

m/z 676 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

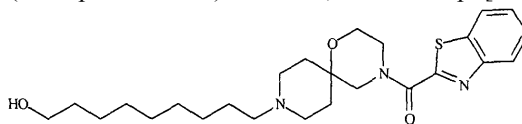
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{D}_4\text{-MeOH}$) δ 8.44 (s, 1H); 8.09-8.00 (m, 2H); 7.58-7.48 (m, 2H); 7.37 (t, $J = 6,6$ Гц, 2H); 7.00 (t, $J = 9,4$ Гц, 2H); 6.91 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H); 6.71 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H); 4.93-4.88 (m, 1H); 4.43-3.38 (m, 1H); 4.37-4.34 (s, 1H); 4.27-4.20 (m, 2H); 4.14 (s, 2H); 3.87-3.82 (m, 2H); 3.81-3.76 (m, 1H); 3.71 (s, 1H); 3.20-3.11 (m, 2H); 3.12-3.01 (m, 4H); 2.96-2.82 (m, 2H); 2.10-2.01 (m, 2H); 1.88-1.76 (m, 2H). Пять заменяемых протонов не наблюдались.

Пример 107.

(R)-7-(2-(9-(4-(бензо[d]тиазол-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)нониламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она формиат



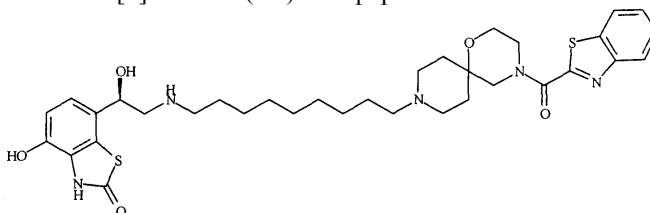
а) Бензо[d]тиазол-2-ил(9-(9-гидроксинил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанол



Раствор 9-бром-1-нонанола (0,335 г) в ацетонитриле (3 мл) добавляли к раствору бензо[d]тиазол-2-ил(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанола (пример 106, стадия b) (0,34 г) и триэтиламина (0,278 мл) в ацетонитриле (7 мл). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь упаривали в вакууме, и остаток переносили в DCM (30 мл), промывали рассолом (2 × 15 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Очистку осуществляли посредством хроматографии на диоксиде кремния, элюируя 0-10%-ным метанолом в дихлорметане, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,34 г.

^1H ЯМР (400 МГц, D_6 -DMSO) δ 8.22 (d, $J = 1,1$ Гц, 1H), 8.14 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7.65-7.56 (m, 2H), 4.37 (s, 1H), 4.31 (t, $J = 5,1$ Гц, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.72 (s, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.41-3.33 (m, 2H), 2.99 (s, 4H), 2.10 (s, 2H), 1.86 (s, 2H), 1.64 (s, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.27 (s, 11H).

b) (R)-7-(2-(9-(4-(бензо[d]тиазол-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)нониламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenзо[d]тиазол-2(3H)-она формиат



Трифторуксусную кислоту (0,056 мл) добавляли к раствору бензо[d]тиазол-2-ил(9-(9-гидроксинил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанола (пример 107, стадия a) (0,33 г) в DCM (15 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин и затем добавляли периодинан Десса-Мартин (0,46 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли насыщенный раствор тиосульфата натрия (14 мл), насыщенный раствор бикарбоната натрия (14 мл) и EtOAc (30 мл), и смесь перемешивали в течение 5 мин. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc (2 × 40 мл). Уксусную кислоту (0,159 мл) добавляли к объединенным органическим слоям, которые сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали в вакууме. Желтое масло растворяли в сухом MeOH (15 мл). Добавляли (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenзо[d]тиазол-2(3H)-она гидрохлорид (WO2007027134, пример 1, стадия d) (0,28 г), затем уксусную кислоту (0,062 мл) и молекулярные сита 3Å. После перемешивания в течение 5 мин при комнатной температуре реакционную смесь охлаждали до 0°C. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,15 г), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали, и растворитель выпаривали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (Phenomenex Gemini®, Градиент: 5-40% ацетонитрила в 0,1%-ной водной муравьиной кислоте). Фракции, содержащие продукт, объединяли и подвергали лиофильной сушке с получением указанного в подзаголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,14 г.

m/z 668 ($\text{M}+\text{H}^+$)

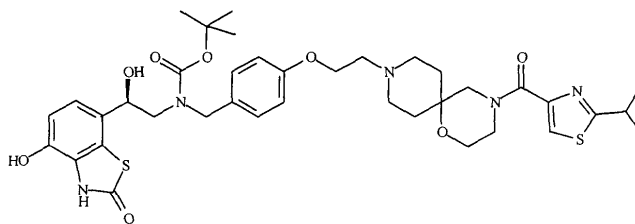
^1H ЯМР (400 МГц, D_6 -DMSO) δ 8.23 (s, 1H), 8.17-8.14 (m, 1H), 8.09 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7.60-7.49 (m, 2H), 6.84 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 6.68 (d, $J = 8,29$ Гц, 1H), 4.74-4.64 (m, 1H), 4.29-4.24 (m, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.72-3.62 (m, 3H), 3.56 (s, 1H), 2.79 (d, $J = 5,5$ Гц, 2H), 2.69-2.62 (m, 2H), 2.42-2.13 (m, 6H), 1.74-1.64 (m, 2H), 1.63-1.30 (m, 6H), 1.19 (d, $J = 9,6$ Гц, 10H). Пять обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 108.

(R)-4-Гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(4-(2-(4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этокси)бензиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она формиат

OCCOc1ccc(C=O)cc1CC(=O)Oc1ccc(OCCOS(=O)(=O)C)cc1CC(C)(C)OC(=O)NCCc1ccc(OCCOS(=O)(=O)C)cc1Cc2c(s(=O)c2=O)c3cc(O)ccc3

- 218 -

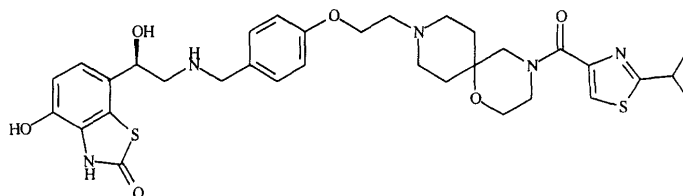


Раствор (R)-2-(4-(((трет-бутоксикарбонил(2-гидрокси-2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]тиазол-7-ил)этил)амино)метил)фенокси)этилметансульфоната (пример 108, стадия с) (0,295 г) в MeCN (1,1 мл) добавляли по каплям к раствору (2-изопропилтиазол-4-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона трифторацетата (пример 22, стадия b) (0,150 г) и триэтиламина (0,11 мл) в MeCN (1,1 мл) при КТ в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали при 60°C в атмосфере аргона в течение 34 ч. После охлаждения до КТ растворитель удаляли в вакууме. Остаток переносили в DCM, промывали рассолом (× 2), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Желтое твердое вещество очищали посредством хроматографии на диоксиде кремния, элюируя 0-5% MeOH в DCM, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде зеленого твердого вещества. Выход 0,135 г.

m/z 768 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.86 (s, 1H), 6.83 (br s, 2H), 6.71-6.46 (m, 4H), 4.78 (br s, 1H), 4.46-2.51 (m, 19H), 1.90 (br s, 4H), 1.53 (s, 9H), 1.39 (s, 3H), 1.29 (s, 3H). Три обмениваемых протона не наблюдались.

е) (R)-4-Гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(4-(2-(4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этокс)бензиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она формиат



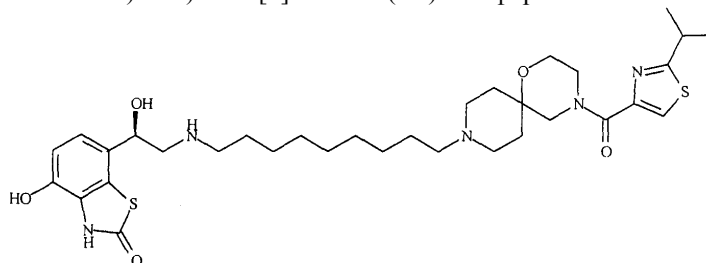
Трифторуксусную кислоту (0,7 мл) добавляли к раствору (R)-трет-бутил-2-гидрокси-2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]тиазол-7-ил)этил(4-(2-(4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этокс)бензил)карбамата (пример 108, стадия d) (0,122 г) в DCM (1,5 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин. Добавляли толуол (15 мл) и реакционную смесь упаривали в вакууме. Остаток дважды подвергали азеотропной перегонке с MeCN. Вязкий желтый остаток очищали посредством HPLC (Phenomenex Gemini®, Градиент: 5-40% ацетонитрила в 0,1%-ной водной муравьиной кислоте). Фракции, содержащие продукт, объединяли и подвергали лиофильной сушке с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,052 г.

m/z 668 (M+H)⁺

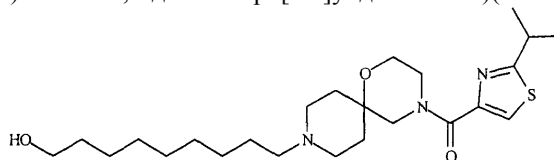
¹H ЯМР (400 МГц, D₄-MeOH) δ 8.47 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8,19 Гц, 2H), 6.98 (s, 2H), 6.91 (d, J = 8,36 Гц, 1H), 6.71 (d, J = 8,30 Гц, 1H), 4.90 (dd, J = 9,4, 4,1 Гц, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.75 (s, 5H), 3.63 (s, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.19-2.80 (m, 8H), 1.95 (s, 2H), 1.75 (s, 1H), 1.65 (s, 1H), 1.38 (d, J = 6,9 Гц, 6H). Пять обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 109.

(R)-4-Гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(9-(4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)нониламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она формиат



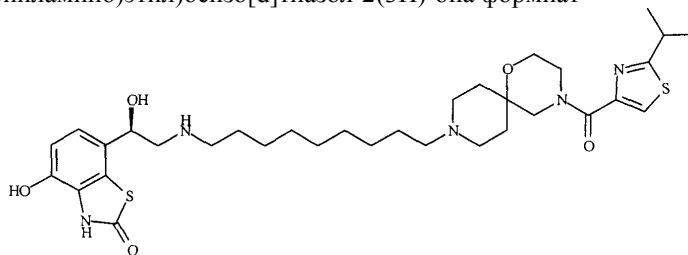
а) (9-(9-Гидроксинонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанон



Раствор 9-бром-1-нонанола (0,316 г) в MeCN (3 мл) добавляли к раствору (2-изопропилтиазол-4-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона трифторацетата (пример 22, стадия b) (0,40 г) и триэтиламина (0,395 мл) в MeCN (7 мл). Полученную смесь перемешивали при 60°C в атмосфере аргона в течение 16 ч. После охлаждения до КТ растворитель удаляли в вакууме. Остаток переносили в DCM, промывали рассолом ($\times 2$), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Оранжевое твердое вещество очищали посредством хроматографии на диоксиде кремния, элюируя 0-10% MeOH в DCM, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде беловатого твердого вещества. Выход 0,325 г.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.87 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.63 (t, $J = 6,6$ Гц, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.92 (s, 4H), 2.25 (s, 2H), 2.14-2.03 (m, 2H), 1.84 (s, 2H), 1.63 (s, 2H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.42 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H), 1.42-1.21 (m, 10H).

б) (R)-4-Гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(9-(4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)нониламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она формиат



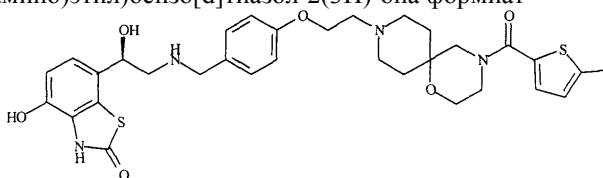
Трифторуксусную кислоту (0,027 мл) добавляли к раствору (9-(9-гидроксинонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанона (пример 109, стадия a) (0,16 г) в DCM (6,3 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин и затем добавляли периодинан Десса-Мартин (0,225 г). Смесь перемешивали при КТ в течение 45 мин. Добавляли насыщенный раствор тиосульфата натрия (6 мл), насыщенный раствор бикарбоната натрия (6 мл) и EtOAc (36 мл), и смесь перемешивали в течение 5 мин. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc (2×40 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (40 мл), обрабатывали уксусной кислотой (0,067 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Вязкое оранжевое масло растворяли в сухом MeOH (6,6 мл) и добавляли (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она гидрохлорид (WO 2007027134, пример 1, стадия d) (0,138 г), затем уксусную кислоту (0,03 мл) и молекулярные сита 3Å. После перемешивания в течение 5 мин при КТ реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,075 г). Смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, затем добавляли следующую порцию триацетоксиборгидрида натрия (0,075 г), и смесь перемешивали при КТ в течение еще 16 ч. Реакционную смесь фильтровали, и растворитель выпаривали в вакууме. Остаток очищали посредством HPLC (Phenomenex Gemini®, Градиент: 5-40% ацетонитрила в 0,1%-ной водной муравьиной кислоте). Фракции, содержащие продукт, объединяли и подвергали лиофильной сушке с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,060 г.

m/z 660 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

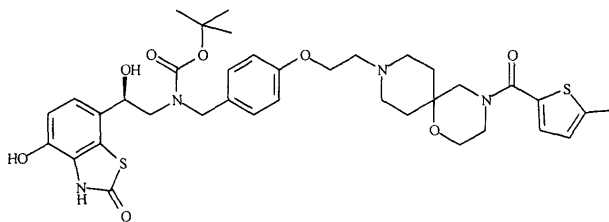
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{D}_4\text{-MeOH}$) δ 8.52 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6.52 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 4.98-4.89 (m, 1H), 3.90-3.58 (m, 6H), 3.37-3.25 (m, 1H), 3.15-3.02 (m, 3H), 3.01-2.93 (m, 3H), 2.91-2.65 (m, 4H), 2.10-1.96 (m, 2H), 1.83-1.54 (m, 6H), 1.41-1.28 (m, 16H). Пять обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 110.

(R)-4-Гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(4-(2-(4-(5-метилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этокси)бензиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она формиат



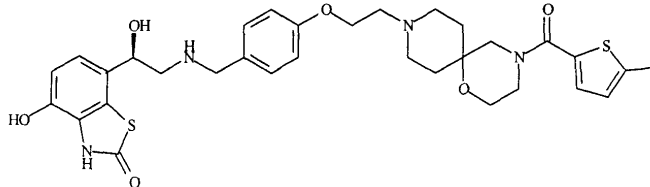
а) (R)-трет-Бутил-2-гидрокси-2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]тиазол-7-ил)этил(4-(2-(4-(5-метилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этокси)бензил)карбамат



Раствор (R)-2-(4-((трет-бутоксикарбонил(2-гидрокси-2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]тиазол-7-ил)этил)амино)метил)фенокси)этилметансульфоната (пример 108, стадия с) (0,426 г) в MeCN (2 мл) добавляли по каплям к раствору (5-метилтиофен-2-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона трифторацетата (пример 9, стадия b) (0,154 г) и триэтиламина (0,15 мл) в MeCN (5 мл) при КТ в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали при 60°C в атмосфере аргона в течение 16 ч и затем при 80°C в течение дополнительных 3 ч. После охлаждения до КТ растворитель удаляли в вакууме. Остаток переносили в DCM, промывали рассолом и водой ($\times 2$), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Коричневое твердое вещество очищали посредством хроматографии на диоксиде кремния, элюируя 0-10% MeOH в DCM, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде желтого твердого вещества. Выход 0,246 г.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.11 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.70-6.59 (m, 4H), 6.51 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.20-4.10 (m, 4H), 3.74 (s, 4H), 3.59-3.44 (m, 4H), 2.93-2.77 (m, 4H), 2.61 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.93-1.84 (m, 2H), 1.74-1.60 (m, 2H), 1.52 (s, 9H). Три обмениваемых протона не наблюдались.

b) (R)-4-Гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(4-(2-(4-(5-метилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этокс)бензиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она формиат



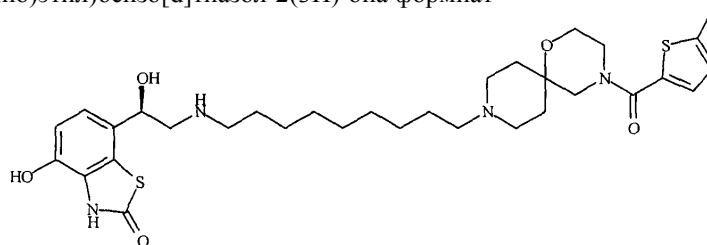
Трифторуксусную кислоту (0,75 мл) добавляли к раствору (R)-2-(4-((трет-бутоксикарбонил(2-гидрокси-2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]тиазол-7-ил)этил)амино)метил)фенокси)этилметансульфоната (пример 110, стадия a) (0,243 г) в DCM (3 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин. Добавляли толуол (30 мл) и реакционную смесь упаривали в вакууме ($\times 3$). Остаток очищали посредством HPLC (Phenomenex Gemini®, Градиент: 5-40% ацетонитрила в 0,1%-ной водной муравьиной кислоте). Фракции, содержащие продукт, объединяли и подвергали лиофильной сушке с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,65 г.

m/z 639 ($\text{M}+\text{H}^+$)

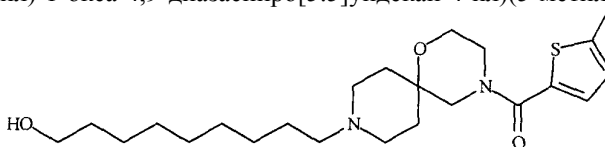
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{D}_4\text{-MeOH}$) δ 8.44 (s, 1 H), 7.40-7.35 (m, 2 H), 7.19 (d, $J = 3,7$ Гц, 1 H), 7.02-6.97 (m, 2 H), 6.92 (d, $J = 8,36$ Гц, 1 H), 6.78-6.76 (m, 1 H), 6.71 (d, $J = 8,30$ Гц, 1 H), 4.93-4.88 (m, 1 H), 4.21 (t, $J = 5,17$ Гц, 2 H), 4.13 (s, 2 H), 3.76-3.70 (m, 4 H), 3.61 (s, 2 H), 3.11-3.07 (m, 2 H), 3.07-3.01 (m, 2 H), 3.03-2.91 (m, 2 H), 2.88-2.76 (m, 2 H), 2.47 (d, $J = 1,0$ Гц, 3 H), 2.02-1.93 (m, 2 H), 1.74-1.61 (m, 2 H). Пять обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 111.

(R)-4-Гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(9-(4-(5-метилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)нониламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она формиат



a) (9-(9-Гидроксинонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(5-метилтиофен-2-ил)метанон

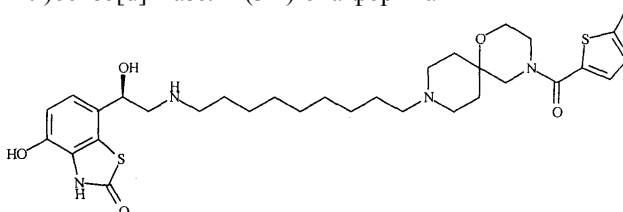


Раствор 9-бром-1-нонанола (0,314 г) в MeCN (3 мл) добавляли к раствору (5-метилтиофен-2-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона трифторацетата (пример 9, стадия b) (0,263 г) и триэти-

ламينا (0,261 мл) в MeCN (7 мл). Полученную смесь перемешивали при 60°C в атмосфере аргона в течение 16 ч. После охлаждения до КТ растворитель удаляли в вакууме. Остаток переносили в DCM, промывали рассолом (× 2), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Белое твердое вещество очищали посредством хроматографии на диоксиде кремния, элюируя 0-10% MeOH в DCM, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,352 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.10 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 6.71 (dd, J= 3,6, 1,2 Гц, 1H), 3.73 (s, 4H), 3.66-3.60 (m, 4H), 3.22 (s, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.50 (d, J= 1,0 Гц, 3H), 2.15 (s, 1H), 2.11-1.97 (m, 2H), 1.83 (s, 2H), 1.61-1.50 (m, 3H), 1.32 (s, 1H). Один обмениваемый протон не наблюдался.

б) (R)-4-Гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(9-(4-(5-метилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)нониламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она формиат



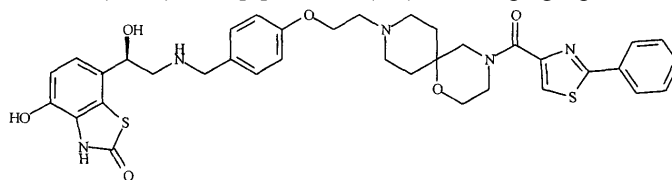
Трифторуксусную кислоту (0,064 мл) добавляли к раствору (9-(9-гидроксинонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(5-метилтиофен-2-ил)метанона (пример 111, стадия а) (0,350 г) в DCM (15 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин и затем добавляли периодинан Десса-Мартин (0,527 г). Смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Добавляли насыщенный раствор тиосульфата натрия (14 мл), насыщенный раствор бикарбоната натрия (14 мл) и EtOAc (30 мл) и смесь перемешивали в течение 5 мин. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc (2 × 40 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (40 мл), обрабатывали уксусной кислотой (0,159 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Желтое масло растворяли в сухом MeOH (15,6 мл) и добавляли (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она гидрохлорид (WO 2007027134, пример 1, стадия d) (0,327 г), затем уксусную кислоту (0,071 мл) и молекулярные сита 3Å. После перемешивания в течение 5 мин при КТ реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,176 г), и смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Добавляли следующую порцию триацетоксиборгидрида натрия (0,075 г), и смесь перемешивали при КТ в течение 17 ч. Реакционную смесь фильтровали, и растворитель выпаривали в вакууме. Остаток очищали посредством HPLC (Phenomenex Gemini®, Градиент: 5-40% ацетонитрила в 0,1%-ной водной муравьиной кислоте). Фракции, содержащие продукт, объединяли и подвергали лиофильной сушке с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,127 г.

m/z 631 (M+H)⁺

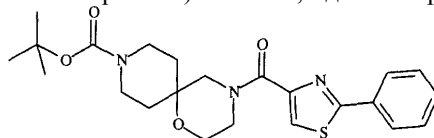
¹H ЯМР (400 МГц, D₄-MeOH) δ 8.49 (s, 1H), 7.20 (d, J= 3,7 Гц, 1H), 6.95 (d, J= 8,3 Гц, 1H), 6.79-6.76 (m, 1H), 6.73 (d, J= 8,3 Гц, 1H), 4.97-4.91 (m, 1H), 3.76-3.72 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 3.20-3.04 (m, 4H), 3.03-2.93 (m, 3H), 2.95-2.84 (m, 3H), 2.47 (d, J= 1,0 Гц, 3H), 2.11-2.01 (m, 2H), 1.80-1.62 (m, 6H), 1.40-1.31 (m, 10H). Пять обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 112.

(R)-4-Гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(4-(2-(4-(2-фенилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этокси)бензиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она дитрифторацетат



а) трет-Бутил-4-(2-фенилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат



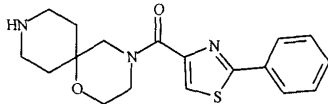
Раствор трет-бутил-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата гидрохлорида (WuXi PharmaTech) (0,60 г) в DMF (11 мл) обрабатывали триэтиламино (1,1 мл), затем 2-фенил-1,3-тиазол-4-карбоновой кислотой (0,421 г) и затем О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфатом (1,09 г). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 7 ч. DMF удаляли в вакууме. Остаток переносили в EtOAc (50 мл) и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (2 × 30 мл), водой (30 мл) и рассолом (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме.

ме. Коричневое масло очищали посредством хроматографии на диоксиде кремния, элюируя 0-10% MeOH в DCM, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде коричневого твердого вещества. Выход

0,857 г.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.00 (s, 1H), 7.92 (s, 2H), 7.47 (d, $J = 4,1$ Гц, 3H), 4.13-3.96 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.29-3.13 (m, 2H), 1.94-1.83 (m, 2H), 1.62-1.51 (m, 3H), 1.45 (s, 9H).

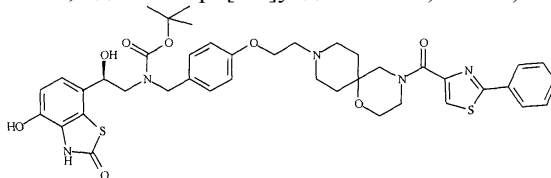
b) (2-Фенилтиазол-4-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанон



Трифторуксусную кислоту (3,8 мл) добавляли к раствору трет-бутил-4-(2-фенилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (пример 112, стадия a) (0,85 мг) в DCM (15,2 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Добавляли толуол (30 мл) и смесь упаривали в вакууме. Желтый остаток растворяли в MeOH и наносили на картридж SCX, предварительно увлажненный MeOH. Картридж промывали MeOH и элюировали 2М аммиаком в MeOH. Элюент упаривали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения в виде коричневого масла. Выход 0,629 г.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.98 (s, 1H), 7.95-7.90 (m, 2H), 7.49-7.44 (m, 3H), 4.07 (br s, 1H), 3.99 (br s, 1H), 3.88-3.79 (m, 3H), 3.70 (br s, 1H), 3.02-2.81 (m, 3H), 2.80-2.69 (m, 1H), 1.83 (d, $J = 13,7$ Гц, 2H), 1.70-1.44 (m, 2H). Один обмениваемый протон не наблюдался.

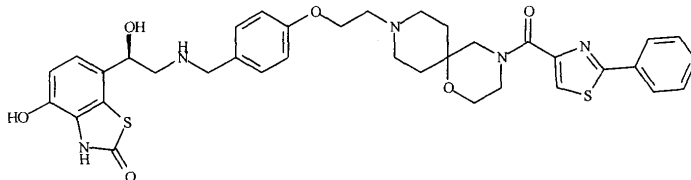
c) (R)-трет-Бутил-2-гидрокси-2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]тиазол-7-ил)этил(4-(2-(4-(2-фенилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этокси)бензил)карбамат



Раствор (R)-2-(4-((трет-бутоксикарбонил(2-гидрокси-2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]тиазол-7-ил)этил)амино)метил)фенокси)этилметансульфоната (пример 108, стадия c) (0,619 г) в MeCN (3 мл) добавляли по каплям к раствору (2-фенилтиазол-4-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона (пример 112, стадия b) (0,274 г) и триэтиламина (0,22 мл) в MeCN (7,3 мл) при КТ в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали при 80°C в атмосфере аргона в течение 16 ч. После охлаждения до КТ растворитель удаляли в вакууме. Остаток переносили в DCM, промывали рассолом и водой, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Остаток очищали посредством хроматографии на диоксиде кремния, элюируя 0-70% EtOAc в петролейном эфире (40-60°C), с получением указанного в подзаголовке соединения в виде желтого твердого вещества. Выход 0,42 г.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.04-7.95 (m, 1H), 7.94-7.79 (m, 2H), 7.50-7.41 (m, 2H), 7.40-7.28 (m, 1H), 7.02-6.81 (m, 2H), 6.70-6.37 (m, 3H), 4.84-4.70 (m, 1H), 4.25-3.92 (m, 6H), 3.87-3.75 (m, 3H), 3.74-3.58 (m, 2H), 3.57-3.36 (m, 2H), 2.99-2.77 (m, 3H), 2.76-2.43 (m, 3H), 2.01-1.86 (m, 2H), 1.84-1.58 (m, 2H), 1.52 (s, 9H). Три обмениваемых протона не наблюдались.

d) (R)-4-Гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(4-(2-(4-(2-фенилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этокси)бензиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она дитрифторацетат



Трифторуксусную кислоту (1,2 мл) добавляли к раствору (R)-трет-бутил-2-гидрокси-2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]тиазол-7-ил)этил(4-(2-(4-(2-фенилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этокси)бензил)карбамата (пример 112, стадия c) (0,415 г) в DCM (4,7 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 15 мин. Добавляли толуол (40 мл) и реакционную смесь упаривали в вакууме ($\times 2$). Остаток очищали посредством HPLC (Phenomenex Gemini®, Градиент: 5-40% ацетонитрила в 0,1%-ной водной муравьиной кислоте). Фракции, содержащие продукт, объединяли и подвергали лиофильной сушке с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,176 г.

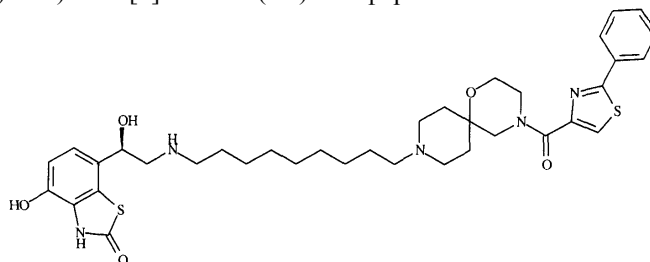
m/z 702 ($M+H$) $^+$

^1H ЯМР (400 МГц, D_4 -MeOH) δ 8.07 (s, 1H), 7.94 (br s, 2H), 7.51-7.39 (m, 5H), 7.06 (br s, 2H), 6.93 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6.71 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4.92-4.88 (m, 1H), 4.38 (br s, 2H), 4.24-4.14 (m, 2H), 4.03-3.49 (m, 10H), 3.38-3.28 (m, 2H), 3.08-3.00 (m, 2H), 2.33-2.22 (m, 2H), 1.87 (br s, 2H). Шесть обмениваемых прото-

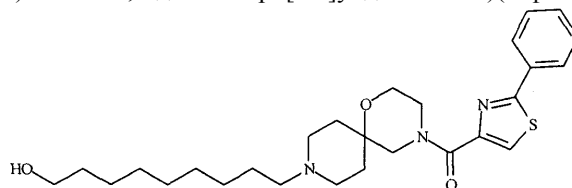
нов не наблюдались.

Пример 113.

(R)-4-Гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(9-(4-(2-фенилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)нониламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она формиат



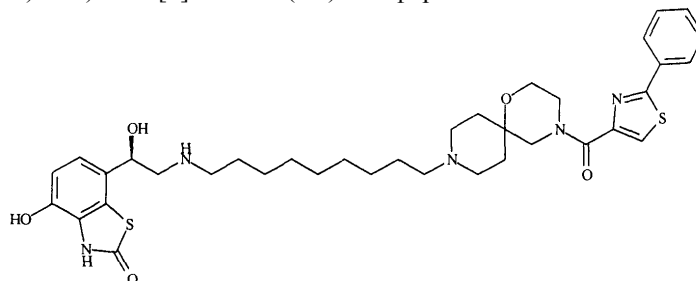
а) (9-(9-Гидроксинонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-фенилтиазол-4-ил)метанон



Раствор 9-бром-1-нонанол (0,346 г) в MeCN (3 мл) добавляли к раствору (2-фенилтиазол-4-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона (пример 112, стадия b) (0,355 г) и триэтиламина (0,288 мл) в MeCN (7 мл). Полученную смесь перемешивали при 60°C в атмосфере аргона в течение 17 ч. После охлаждения до КТ растворитель удаляли в вакууме. Остаток переносили в DCM, промывали рассолом (× 2), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Желтое масло очищали посредством хроматографии на диоксиде кремния, элюируя 0-7% MeOH в DCM, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,378 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 8.00-7.87 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H), 4.16-4.08 (m, 2H), 3.81 (s, 4H), 3.72 (br s, 1H), 3.63 (t, J=6,6 Гц, 2H), 3.33-2.64 (m, 6H), 2.25-2.04 (m, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.61-1.50 (m, 3H), 1.39-1.25 (m, 9H).

б) (R)-4-Гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(9-(4-(2-фенилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)нониламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она формиат



Трифторуксусную кислоту (0,059 мл) добавляли к раствору (9-(9-гидроксинонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-фенилтиазол-4-ил)метанона (пример 113, стадия a) (0,373 г) в DCM (14 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин и затем добавляли периодинан Десса-Мартин (0,489 г). Смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Добавляли насыщенный раствор тиосульфата натрия (14 мл), насыщенный раствор бикарбоната натрия (14 мл) и EtOAc (30 мл), и смесь перемешивали в течение 5 мин. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc (2 × 30 мл). Объединенные органические слои обрабатывали уксусной кислотой (0,148 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Желтое масло растворяли в сухом MeOH (15 мл) и добавляли (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она гидрохлорид (WO 2007027134, пример 1, стадия d) (0,303 г), затем уксусную кислоту (0,066 мл) и молекулярные сита 3Å. После перемешивания в течение 5 мин при КТ реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,163 г), и смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали, и растворитель выпаривали в вакууме. Остаток очищали посредством HPLC (Phenomenex Gemini®, Градиент: 5-40% ацетонитрила в 0,1%-ной водной муравьиной кислоте). Фракции, содержащие продукт, объединяли и подвергали лиофильной сушке с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,118 г.

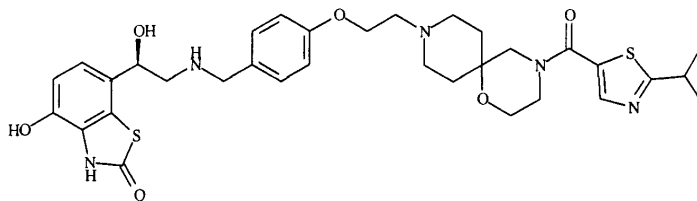
m/z 694 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400 МГц, D₄-MeOH) δ 8.31 (s, 1H), 7.97 (br s, 1H), 7.99-7.91 (m, 2H), 7.51-7.44 (m, 3H), 6.95 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6.72 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4.97-4.89 (m, 1H), 3.99-3.86 (m, 2H), 3.85-3.63 (m, 4H), 3.14-3.01 (m, 2H), 3.00-2.91 (m, 3H), 2.90-2.56 (m, 4H), 2.12-1.97 (m, 2H), 1.85-1.47 (m, 6H), 1.43-1.22 (m, 10H). Один

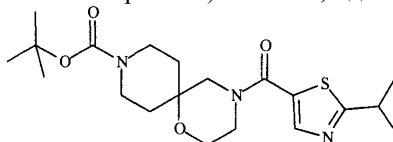
протон перекрыт растворителем и пять обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 114.

(R)-4-Гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(4-(2-(4-(2-изопропилтиазол-5-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этокс)бензиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она дитрифторацетат



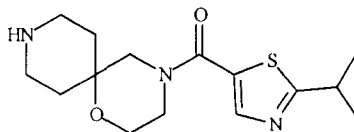
а) трет-Бутил-4-(2-изопропилтиазол-5-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат



Раствор трет-бутил-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата гидрохлорида (WuXi PharmaTech) (0,694 г) в DMF (13 мл) обрабатывали триэтиламино (1,3 мл), затем 2-изопропилтиазол-5-карбоновой кислотой (пример 55, стадия b) (0,406 г) и затем O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфатом (1,26 г). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. DMF удаляли в вакууме. Остаток переносили в EtOAc (40 мл) и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (2 × 40 мл), водой (40 мл) и рассолом (40 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Вязкое оранжевое масло очищали посредством хроматографии на диоксиде кремния, элюируя 0-7% MeOH в DCM, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде вязкого оранжевого масла. Выход 0,765 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.80 (s, 1H), 3.75 (d, J = 3,2 Гц, 6H), 3.55 (d, J = 4,3 Гц, 2H), 3.36-3.28 (m, 1H), 3.15 (s, 2H), 1.89-1.78 (m, 2H), 1.58 (s, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.42 (d, J = 6,9 Гц, 6H).

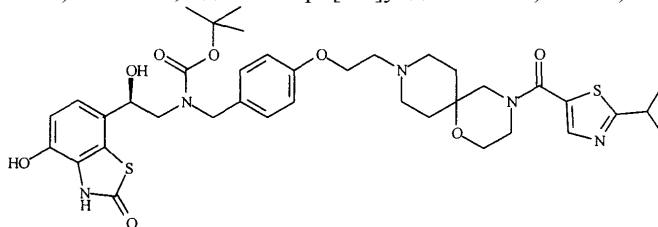
б) (2-Изопропилтиазол-5-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанон



Трифторуксусную кислоту (3,9 мл) добавляли к раствору трет-бутил-4-(2-изопропилтиазол-5-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (пример 113, стадия а) (0,765 г) в DCM (14,8 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Добавляли толуол (30 мл) и смесь упаривали в вакууме. Желтый остаток растворяли в MeOH и наносили на картридж SCX, предварительно увлажненный MeOH. Картридж промывали MeOH и элюировали 2М аммиаком в MeOH. Элюент упаривали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения в виде желтого масла. Выход 0,552 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.81 (s, 1H), 3.79-3.71 (m, 4H), 3.64-3.44 (m, 2H), 3.36-3.26 (m, 1H), 2.96-2.87 (m, 2H), 2.85-2.73 (m, 2H), 1.86-1.75 (m, 2H), 1.59 (s, 2H), 1.42 (d, J = 6,9 Гц, 6H). Один обмениваемый протон не наблюдался.

с) (R)-трет-Бутил-2-гидрокси-2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]тиазол-7-ил)этил(4-(2-(4-(2-изопропилтиазол-5-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этокс)бензил)карбамат

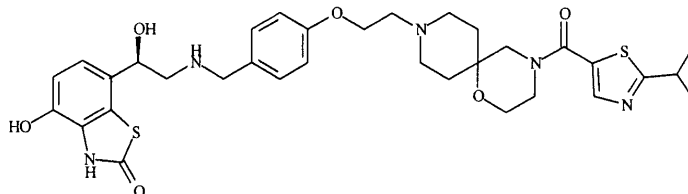


Раствор (R)-2-(4-((трет-бутоксикарбонил(2-гидрокси-2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]тиазол-7-ил)этил)амино)метил)фенокси)этилметансульфоната (пример 108, стадия с) (0,575 г) в MeCN (3 мл) добавляли по каплям к раствору (2-изопропилтиазол-5-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона (пример 114, стадия b) (0,229 г) и триэтиламина (0,21 мл) в MeCN (7,3 мл) при КТ в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали при 80°C в атмосфере аргона в течение 16 ч. После охлаждения до КТ растворитель удаляли в вакууме. Остаток переносили в DCM (25 мл), промывали рассолом (20 мл) и водой (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Остаток очищали посредством хроматографии на диоксиде кремния, элюируя 0-8% MeOH в DCM, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде желтого твердого вещества. Выход 0,395 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.69 (s, 1H), 7.01-6.83 (s, 2H), 6.70-6.62 (m, 3H), 6.57-6.47 (m, 1H), 4.79

(s, 1H), 4.25-4.06 (m, 3H), 3.77-3.63 (m, 4H), 3.57-3.39 (m, 4H), 3.34-3.26 (m, 2H), 2.90 (s, 4H), 2.61 (s, 2H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.63 (s, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.45-1.37 (m, 6H). Три обмениваемых протона не наблюдались.

d) (R)-4-Гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(4-(2-(4-(2-изопропилтиазол-5-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспи-ро[5.5]ундекан-9-ил)этокс)бензиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она дитрифторацетат



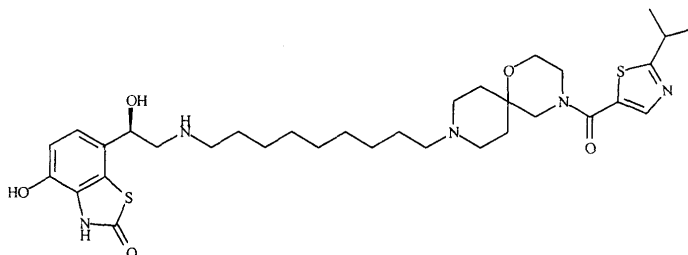
Трифторуксусную кислоту (1,2 мл) добавляли к раствору (R)-трет-бутил-2-гидрокси-2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]тиазол-7-ил)этил(4-(2-(4-(2-изопропилтиазол-5-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспи-ро[5.5]ундекан-9-ил)этокс)бензил)карбамата (пример 114, стадия с) (0,39 г) в DCM (4,7 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 15 мин. Добавляли толуол (30 мл) и реакционную смесь упаривали в вакууме ($\times 3$). Остаток очищали посредством HPLC (Phenomenex Gemini®, Градиент: 5-40% ацетонитрила в 0,1%-ной водной трифторуксусной кислоте). Фракции, содержащие продукт, объединяли и подвергали лиофильной сушке с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,201 г.

m/z 668 (M+H)⁺

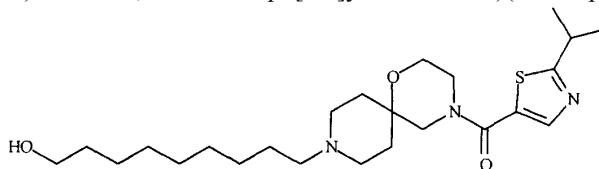
¹H ЯМР (400 МГц, D₄-MeOH) δ 7.91 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7.06 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 6.93 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6.71 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 4.91-4.88 (m, 1H), 4.38 (t, J = 4,9 Гц, 2H), 4.24-4.15 (m, 2H), 3.82-3.71 (m, 5H), 3.66-3.57 (m, 4H), 3.56-3.48 (m, 2H), 3.38-3.25 (m, 1H), 3.08-3.00 (m, 2H), 2.29-2.17 (m, 2H), 2.12-1.93 (br s, 1H), 1.88-1.73 (m, 2H), 1.38 (d, J = 6,7 Гц, 6H). Шесть обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 115.

(R)-4-Гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(9-(4-(2-изопропилтиазол-5-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспи-ро[5.5]ундекан-9-ил)нониламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она формиат



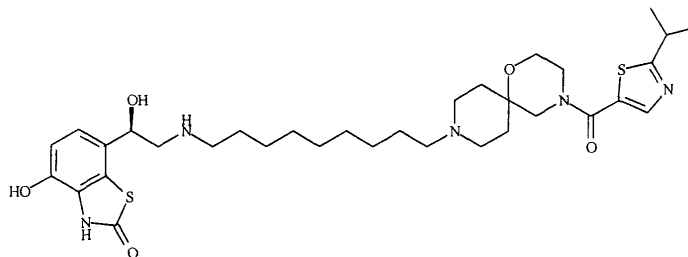
a) (9-(9-Гидроксинонил)-1-окса-4,9-дiazаспи-ро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-5-ил)метанон



Раствор 9-бром-1-нонанол (0,446 г) в MeCN (3,9 мл) добавляли к раствору (2-изопропилтиазол-5-ил)(1-окса-4,9-дiazаспи-ро[5.5]ундекан-4-ил)метанона (пример 114, стадия b) (0,395 г) и триэтиламина (0,36 мл) в MeCN (8,6 мл). Полученную смесь перемешивали при 60°C в атмосфере аргона в течение 16 ч. После охлаждения до КТ растворитель удаляли в вакууме. Остаток переносили в DCM (25 мл), промывали рассолом (20 мл) и водой (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Остаток очищали посредством хроматографии на диоксиде кремния, элюируя 0-10% MeOH в DCM, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,329 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.81 (s, 1H), 3.74 (s, 4H), 3.63 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.36-3.26 (m, 1H), 3.10-2.49 (m, 5H), 2.03-1.91 (m, 3H), 1.68 (s, 2H), 1.61-1.50 (m, 3H), 1.43 (d, J = 6,9 Гц, 6H), 1.36-1.29 (m, 11H). Один обмениваемый протон не наблюдался.

b) (R)-4-Гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(9-(4-(2-изопропилтиазол-5-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспи-ро[5.5]ундекан-9-ил)нониламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она формиат



Трифторуксусную кислоту (0,055 мл) добавляли к раствору (9-(9-гидроксинонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-5-ил)метанона (пример 115, стадия а) (0,325 г) в DCM (13 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин и затем добавляли периодиан Десса-Мартин (0,458 г). Смесь перемешивали при КТ в течение 1,5 ч. Добавляли насыщенный раствор тиосульфата натрия (14 мл), насыщенный раствор бикарбоната натрия (14 мл) и EtOAc (28 мл) и смесь перемешивали в течение 10 мин. Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (2 × 20 мл). Объединенный органический слой обрабатывали уксусной кислотой (0,16 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Желтое масло растворяли в сухом MeOH (15 мл) и добавляли (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она гидрохлорид (WO 2007027134, пример 1, стадия d) (0,284 г), затем уксусную кислоту (0,062 мл) и молекулярные сита 3Å. После перемешивания в течение 5 мин при КТ реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,153 г), и смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали, и растворитель выпаривали в вакууме. Остаток очищали посредством HPLC (Phenomenex Gemini®, Градиент: 5-40% ацетонитрила в 0,1%-ной водной муравьиной кислоте). Фракции, содержащие продукт, объединяли и подвергали лиофильной сушке с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,090 мг.

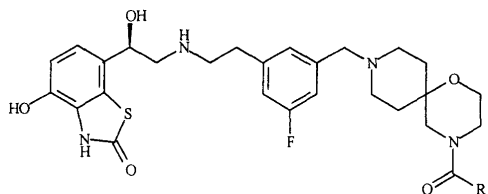
m/z 660 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400 МГц, D₄-MeOH) δ 8.50 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 6.95 (d, J= 8,5 Гц, 1H), 6.73 (d, J= 8,5 Гц, 1H), 4.96-4.90 (m, 1H), 3.79-3.68 (m, 4H), 3.64-3.55 (m, 2H), 3.38-3.26 (m, 1H), 3.11-3.05 (m, 2H), 3.04-2.92 (m, 4H), 2.86-2.69 (m, 4H), 2.07-2.04 (m, 2H), 1.76-1.55 (m, 6H), 1.39-1.36 (m, 7H), 1.36-1.31 (m, 9H). Пять обменываемых протонов не наблюдались.

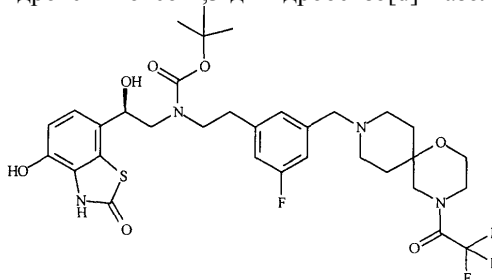
рEC₅₀ и внутренняя активность.

Внутреннюю активность выражают как долю относительно максимальной активности, определенной для формотерола в каждом эксперименте.

Примеры 116-182.



а) (R)-трет-Бутил-3-фтор-5-((4-(2,2,2-трифторацетил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетил(2-гидрокси-2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидробenzo[d]тиазол-7-ил)этил)карбамат

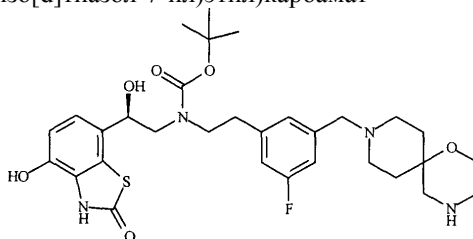


Раствор 2,2,2-трифтор-1-(9-(3-фтор-5-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)этанона (пример 41, стадия с) (0,8 г) в дихлорметане (50 мл) при 20°C обрабатывали трифторуксусной кислотой (0,152 мл), затем добавляли периодиан Десса-Мартин (1,091 г) и полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 40 мин. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным водным тиосульфатом натрия (20 мл), насыщенным водным бикарбонатом натрия (20 мл) и этилацетатом (30 мл) и интенсивно перемешивали в течение 5 мин. Смесь экстрагировали этилацетатом (× 2), объединенные органические вещества промывали водным бикарбонатом натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (3 мл) и добавляли к раствору (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она, HCl (WO 2007027134, пример 1, стадия d) (0,780 г) в метаноле (20 мл) с уксусной кислотой (0,113 мл). Эту смесь

обрабатывали цианоборгидридом натрия (0,186 г) и перемешивали в течение 2 ч при 20°C. Добавляли триэтиламин (0,69 мл), затем ди-трет-бутилдикарбонат (0,689 мл) и перемешивание продолжали в течение 2 ч при 20°C. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток распределяли между этилацетатом и рассолом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на диоксиде кремния, элюируя 10%-ным метанолом в дихлорметане с 1% концентрированного водн. аммиака. Чистые фракции упаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,7 г.

m/z 713,3 ($M+H$)⁺

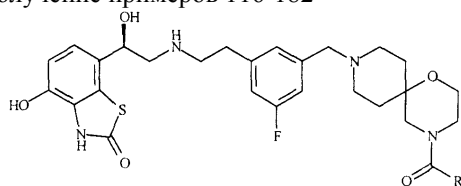
b) (R)-трет-Бутил-3-(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-илметил)-5-фторфенетил(2-гидрокси-2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]тиазол-7-ил)этил)карбамат



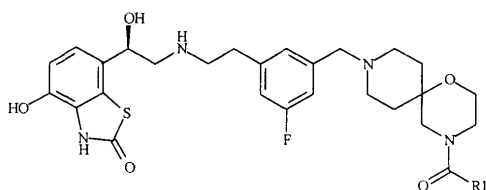
Раствор (R)-трет-бутил-3-фтор-5-((4-(2,2,2-трифторацетил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетил(2-гидрокси-2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]тиазол-7-ил)этил)карбамата (примеры 116-182, стадия a) (0,7 г) в 35%-ном водном растворе аммиака (15 мл) оставляли стоять при 20°C в течение 40 мин. Реакционную смесь упаривали до половины первоначального объема при пониженном давлении. Добавляли воду (10 мл) и этот раствор пропускали через 10 г картридж C18 с диоксидом кремния, который был предварительно увлажнен водой. Колонку промывали водой (20 мл). Затем колонку промывали метанолом (50 мл) для выведения продукта. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток подвергали азеотропной перегонке с ацетонитрилом (x 2) с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,580 г.

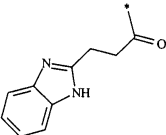
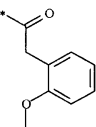
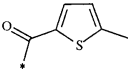
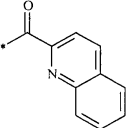
m/z 617($M+H$)⁺

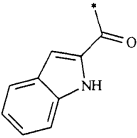
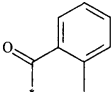
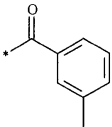
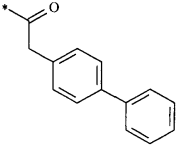
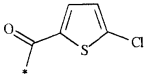
c) Параллельный синтез - получение примеров 116-182

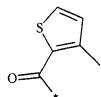
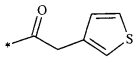
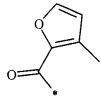
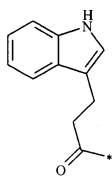
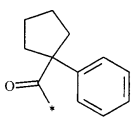


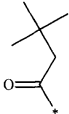
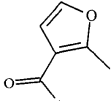
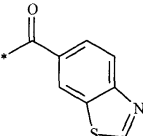
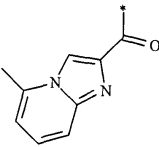
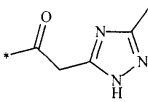
Раствор (R)-трет-бутил-3-(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-илметил)-5-фторфенетил(2-гидрокси-2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]тиазол-7-ил)этил)карбамата (примеры 116-182, стадия b) (496 мг) и триэтиламина (244 мг) в NMP (2,4 мл) распределяли в виде аликвот общим объемом 30 мкл. В каждую аликвоту добавляли раствор подходящей кислоты (0,01 ммоль) в NMP (80 мкл), затем раствор HATU (4,9 мг) в NMP (30 мкл). Реакционную смесь оставляли стоять при комнатной температуре в течение 18 ч. Добавляли ацетонитрил (800 мкл) и раствор пропускали через смолу 'Tosic-65' (350 мг). Смолу промывали ацетонитрилом (800 мкл) и объединенные промывки собирали и снова пропускали через смолу 'Tosic-65'. Смолу затем промывали ацетонитрилом (3 мл). Раствор аммиака в метаноле (2,5 мл 3,5 М раствора) пропускали через смолу и полученные промывки упаривали в потоке газообразного азота. Остаток растворяли в муравьиной кислоте (250 мкл) и смесь оставляли стоять при комнатной температуре в течение 18 ч. Добавляли ацетонитрил (600 мкл) и раствор пропускали через смолу 'Tosic-65' (350 мг). Смолу промывали ацетонитрилом (800 мкл) и объединенные промывки собирали и снова пропускали через смолу 'Tosic-65'. Смолу затем промывали ацетонитрилом (3 мл). Раствор аммиака в метаноле (2,5 мл 3,5 М раствора) пропускали через смолу и полученные промывки упаривали в потоке газообразного азота. К остатку добавляли DMSO (200 мкл) и полученный раствор пропускали через препаративную колонку C18 'Sunfire' (19 × 50 мм), используя фокусную градиентную элюцию ацетонитрила против водной 0,1% TFA для очистки. Фракции, содержащие продукт, упаривали с получением указанных в заголовке соединений.

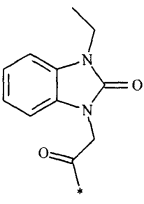
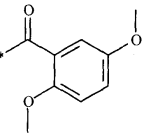
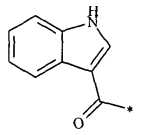
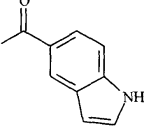
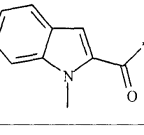


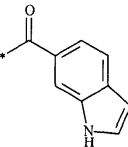
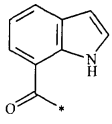
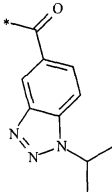
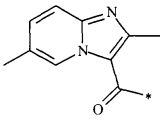
Пример №	НАЗВАНИЕ		Наблю-даемая MWt+1	Время удержи-вания* (мин)
116	(R)-7-(2-(3-((4-(3-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пропаноил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-5-фторфенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-он		689,4	0,97
117	(R)-7-(2-(3-фтор-5-((4-(2-(2-метоксифенил)ацетил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-он		665,3	1,14
118	(R)-7-(2-(3-фтор-5-((4-(5-метилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-он		641,3	1,1
119	(R)-7-(2-(3-фтор-5-((4-(хинолин-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-он		672,3	1,11

120	(R)-7-(2-(3-((4-(1H-индол-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-5-фторфенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-он		660,3	1,19
121	(R)-7-(2-(3-фтор-5-((4-(2-метилбензоил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-он		635,3	1,07
122	(R)-7-(2-(3-фтор-5-((4-(3-метилбензоил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-он		635,3	1,1
123	(R)-7-(2-(3-((4-(2-(бифенил-4-ил)ацетил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-5-фторфенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-он		711,4	1,25
124	(R)-7-(2-(3-((4-(5-хлортиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-5-фторфенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-он		661,2	1,16

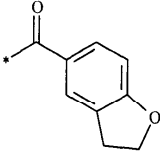
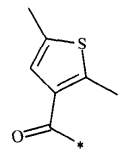
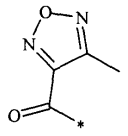
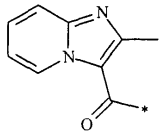
125	(R)-7-(2-(3-фтор-5-((4-(3-метилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-он		641,3	1
126	(R)-7-(2-(3-фтор-5-((4-(2-(тиофен-3-ил)ацетил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-он		641,3	0,98
127	(R)-7-(2-(3-фтор-5-((4-(3-метилфуран-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-он		625,3	1,1
128	(R)-7-(2-(3-((4-(3-(1H-индол-3-ил)пропаноил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-5-фторфенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-он		688,4	1,03
129	(R)-7-(2-(3-фтор-5-((4-(1-фенилциклопентанкарбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-он		689,5	1,1

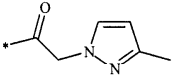
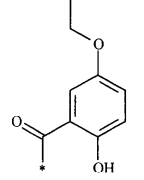
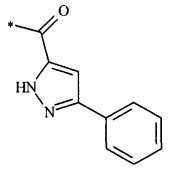
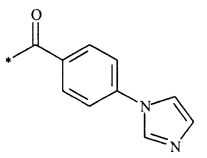
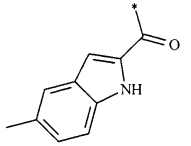
130	(R)-7-(2-(3-((4-(3,3-диметилбутаноил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-5-фторфенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-он		615,4	1,1
131	(R)-7-(2-(3-фтор-5-((4-(2-метилфуран-3-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-он		625,3	1,1
132	(R)-7-(2-(3-((4-(бензо[d]тиазол-6-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-5-фторфенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-он		678,3	1,02
133	(R)-7-(2-(3-фтор-5-((4-(5-метилимидазо[1,2-a]пиридин-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-он		675,3	0,98
134	(R)-7-(2-(3-фтор-5-((4-(2-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)ацетил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-он		640,4	0,9

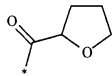
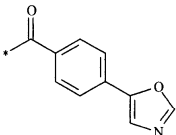
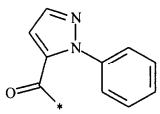
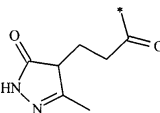
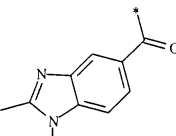
135	(R)-7-(2-(3-((4-(2-(3-этил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)ацетил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-5-фторфенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-он		719,4	1,16
136	(R)-7-(2-(3-((4-(2,5-диметоксибензоил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-5-фторфенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-он		681,3	1,11
137	(R)-7-(2-(3-((4-(1H-индол-3-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-5-фторфенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-он		660,3	1,09
138	(R)-7-(2-(3-((4-(1H-индол-5-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-5-фторфенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-он		660,3	1,05
139	(R)-7-(2-(3-фтор-5-((4-(1-метил-1H-индол-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-он		674,3	1,09

140	(R)-7-(2-(3-((4-(1H-индол-6-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-5-фторфенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-он		660,3	1,11
141	(R)-7-(2-(3-((4-(1H-индол-7-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-5-фторфенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-он		660,3	1,13
142	(R)-7-(2-(3-фтор-5-((4-(1-изопропил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-он		704,4	1,04
143	(R)-7-(2-(3-((4-(2,6-диметилимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-5-фторфенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-он		689,4	0,82

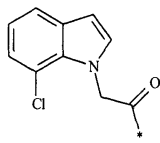
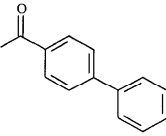
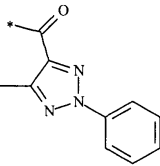
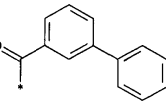
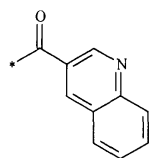
144	(R)-7-(2-(3-((4-(2-(бензо[d]изоксазол-3-ил)ацетил)-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-5-фторфенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-он		676,3	1,01
145	(R)-7-(2-(3-((4-(бибензилкарбонил)-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-5-фторфенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-он		697,4	1,3
146	(R)-7-(2-(3-фтор-5-((4-(4,5,6,7-тетрагидро-2H-индазол-3-карбонил)-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-он		665,3	1,13
147	(R)-7-(2-(3-фтор-5-((4-(2-метилтиофен-3-карбонил)-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-он		641,3	1,11
148	(R)-7-(2-(3-((4-(4-(1H-пиразол-3-ил)бензоил)-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-5-фторфенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-он		687,4	1,07

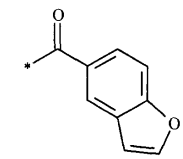
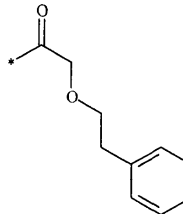
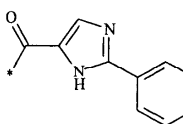
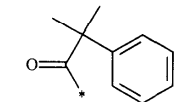
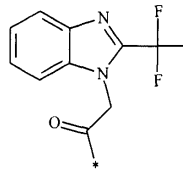
149	(R)-7-(2-(3-((4-(2,3-дигидробензофуран-5-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-5-фторфенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-он		663,3	1,07
150	(R)-7-(2-(3-((4-(2,5-диметилтиофен-3-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-5-фторфенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-он		655,3	1,15
151	(R)-7-(2-(3-фтор-5-((4-(4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-он		627,3	1,05
152	(R)-7-(2-(3-фтор-5-((4-(2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-он		675,4	0,88

153	(R)-7-(2-(3-фтор-5-((4-(2-(3-метил-1Н-пиразол-1-ил)ацетил)-1-окса-4,9- диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1- гидроксиэтил)-4- гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-он		639,3	0,97
154	(R)-7-(2-(3-((4-(5-этокси-2- гидроксибензоил)-1-окса-4,9- диазаспиро[5.5]ундекан-9- ил)метил)-5-фторфенетиламино)- 1-гидроксиэтил)-4- гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-он		681,4	1,03
155	(R)-7-(2-(3-фтор-5-((4-(3-фенил- 1Н-пиразол-5-карбонил)-1-окса- 4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9- ил)метил)фенетиламино)-1- гидроксиэтил)-4- гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-он		687,3	1,11
156	(R)-7-(2-(3-((4-(4-(1Н-имидазол- 1-ил)бензоил)-1-окса-4,9- диазаспиро[5.5]ундекан-9- ил)метил)-5-фторфенетиламино)- 1-гидроксиэтил)-4- гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-он		687,4	0,81
157	(R)-7-(2-(3-фтор-5-((4-(5-метил- 1Н-индол-2-карбонил)-1-окса- 4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9- ил)метил)фенетиламино)-1- гидроксиэтил)-4- гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-он		674,4	1,14

158	7-((R)-2-(3-фтор-5-((4-((S)-тетрагидрофуран-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-он		615,3	0,84
159	(R)-7-(2-(3-фтор-5-((4-(4-(оксазол-5-ил)бензоил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-он		688,3	0,97
160	(R)-7-(2-(3-фтор-5-((4-(1-фенил-1H-пиразол-5-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-он		687,3	1,16
161	7-((1R)-2-(3-фтор-5-((4-(3-(3-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразол-4-ил)пропаноил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-он		669,4	0,97
162	(R)-7-(2-(3-((4-(1,2-диметил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-5-фторфенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-он		689,4	0,92

163	(R)-7-(2-(3-фтор-5-((4-(2-(4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-ил)ацетил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-он		641,3	1,02
164	(R)-7-(2-(3-((4-(3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-5-фторфенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-он		640,3	0,88
165	(R)-7-(2-(3-((4-(1H-индол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-5-фторфенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-он		660,4	1,03
166	(R)-7-(2-(3-фтор-5-((4-(2-(2-метилтиазол-4-ил)ацетил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-он		656,3	0,93
167	(R)-7-(2-(3-((4-(2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)ацетил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-5-фторфенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-он		654,3	0,93

168	(R)-7-(2-(3-((4-(2-(7-хлор-1H-индол-1-ил)ацетил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-5-фторфенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-он		708,3	1,12
169	(R)-7-(2-(3-((4-(бифенилкарбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-5-фторфенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-он		697,4	1,18
170	(R)-7-(2-(3-фтор-5-((4-(5-метил-2-фенил-2H-1,2,3-триазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-он		702,3	1,13
171	(R)-7-(2-(3-((4-(бифенилкарбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-5-фторфенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-он		697,4	1,34
172	(R)-7-(2-(3-фтор-5-((4-(хинолин-3-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-он		672,3	1,05

173	(R)-7-(2-(3-((4-(бензофуран-5-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-5-фторфенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-он		661,3	1,12
174	(R)-7-(2-(3-фтор-5-((4-(2-фенэтоксиацетил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-он		679,4	1,22
175	(R)-7-(2-(3-фтор-5-((4-(2-фенил-1H-имидазол-5-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-он		687,4	1
176	(R)-7-(2-(3-фтор-5-((4-(2-метил-2-фенилпропаноил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-он		663,4	1,23
177	(R)-7-(2-(3-фтор-5-((4-(2-(2-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)ацетил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-он		743,3	1,14

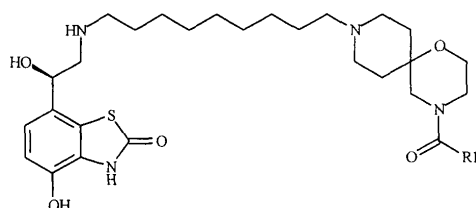
178	(R)-7-(2-(3-фтор-5-((4-(хинолин-7-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenзо[d]тиазол-2(3H)-он		672,3	0,93
179	(R)-7-(2-(3-фтор-5-((4-(5-изопропилизоксазол-3-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenзо[d]тиазол-2(3H)-он		654,4	1,13
180	(R)-7-(2-(3-((4-(4,5-диметилфуран-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-5-фторфенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenзо[d]тиазол-2(3H)-он		639,3	1,07
181	(R)-7-(2-(3-фтор-5-((4-(2-(4-гидроксифенокси)ацетил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenзо[d]тиазол-2(3H)-он		667,3	0,92
182	(R)-7-(2-(3-((4-(5-хлорбензофуран-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-5-фторфенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenзо[d]тиазол-2(3H)-он		695,3	1,12

Условия аналитической HPLC:

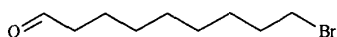
Колонка SunFire™ C18 2,5 мкм 4,6×30 мм (Waters Corporation),
MeCN/0,1% водн. TFA, градиент 5-95% MeCN).

Время (мин)	% водная	% MeCN	Поток (мл/мин)
0,3	95	5	2,5
2,7	5	95	2,5
2,8	5	95	2,5
2,9	95	5	2,5

Примеры 183-222.



а) 9-Бромнонаналь

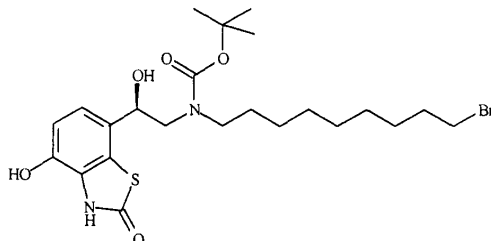


N-Этилдиизопропиламин (23 мл) и DMSO (9,7 мл) добавляли к раствору 9-бром-1-нонанола (10,0г)

в сухом DCM (230 мл) при КТ в атмосфере аргона. Смесь охлаждали до -15°C и добавляли комплекс триоксида серы и пиридина (21,4 г) 4 порциями с 5-мин интервалами. Смесь перемешивали в течение 15 мин после завершения добавления, затем добавляли воду (200 мл) и слои разделяли. Органический слой промывали 1М водным раствором бисульфата натрия (4×250 мл), насыщенным водным карбонатом калия (250 мл) и рассолом (2×200 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения в виде оранжевого масла. Выход 9,02 г.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9.77 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 3.40 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H), 2.42 (td, $J = 7,3, 1,8$ Гц, 2H), 1.89-1.80 (m, 2H), 1.66-1.57 (m, 2H), 1.58-1.26 (m, 8H).

b) (R)-трет-Бутил-9-бромнонил(2-гидрокси-2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]тиазол-7-ил)этил)карбамат

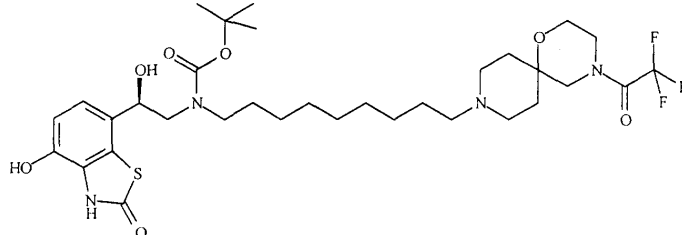


Раствор 9-бромнонаня (пример 183-222, стадия a) (3,48 г), (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидробензо[d]тиазол-2(3H)-она гидрохлорида (WO 2007027134, пример 1, часть d) (4,54 г) и уксусной кислоты (0,99 мл) в сухом DMF (91 мл) перемешивали при КТ в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (5,00 г) 4 порциями с 2-мин интервалами. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин и затем при КТ в течение 1 ч. Добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (4,12 г) к реакционной смеси, которую перемешивали в течение 1,5 ч, затем охлаждали до 0°C и гасили насыщенным водным бикарбонатом натрия (220 мл). Добавляли этилацетат (200 мл) и смесь интенсивно перемешивали в течение 15 мин. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (3×150 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Остаток очищали посредством хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью 0-70% EtOAc/петролейный эфир ($40/60^{\circ}\text{C}$), с получением указанного в подзаголовке соединения в виде желтого масла. Выход 1,68 г.

m/z 532 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.02-6.90 (m, 1H); 6.78 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4.92-4.87 (m, 1H), 3.63-3.27 (m, 5H), 3.20-3.04 (m, 1H), 1.89-1.79 (m, 2H), 1.71-1.17 (m, 21H) + 3 обмениваемые протона не наблюдались.

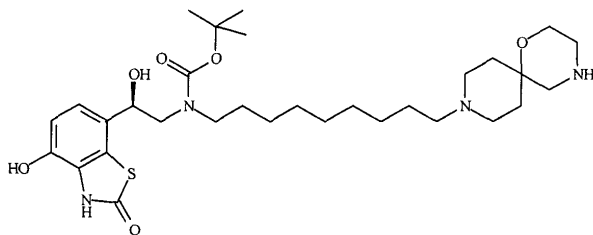
c) (R)-трет-бутил-2-гидрокси-2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]тиазол-7-ил)этил(9-(4-(2,2,2-трифторацетил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)нонил)карбамат



Раствор (R)-трет-бутил-9-бромнонил(2-гидрокси-2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]тиазол-7-ил)этил)карбамата (пример 183-222, стадия b) (1,68 г) в MeCN (8 мл) добавляли по каплям к раствору 2,2,2-трифтор-1-(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)этанона трифторацетата (пример 12, стадия d) (1,18 г) и триэтиламина (0,81 мл) в MeCN (8 мл). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до КТ и растворитель удаляли в вакууме. Коричневый остаток переносили в DCM и органический слой промывали водой ($\times 2$) и рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Коричневую пену очищали посредством хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью 0-10% MeOH/DCM, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 500 мг.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6.95 (s, 1H), 6.80 (dd, $J = 8,3, 4,0$ Гц, 1H), 4.93 (s, 1H), 3.79-3.26 (m, 10H), 3.03-2.64 (m, 6H), 2.10-1.98 (m, 4H), 1.78-1.70 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.36-0,96 (m, 12H) плюс 3 обмениваемых протона не наблюдались.

d) (R)-трет-Бутил-9-(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)нонил(2-гидрокси-2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]тиазол-7-ил)этил)карбамат

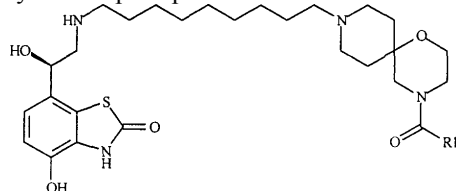


Раствор карбоната калия (165 мг) в воде (24 мл) добавляли к раствору (R)-трет-бутил-2-гидрокси-2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]тиазол-7-ил)этил(9-(4-(2,2,2-трифторацетил)-1-окса-4,9-дизаспиро[5.5]ундекан-9-ил)нонил)карбамата (пример 183-222, стадия с) (495 мг) в MeOH (24 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч. Метанол удаляли путем выпаривания в потоке азота, поддерживая реакционную смесь при 30°C. Добавляли воду (20 мл) и рассол (80 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (5 × 60 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Коричневый твердый остаток очищали посредством хроматографии на диоксиде кремния, элюируя 0-20% (2M NH₃ в MeOH)/DCM, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде желтого твердого вещества. Выход 323 мг.

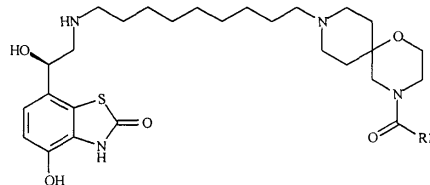
m/z 607 (M+H)⁺

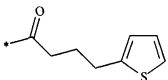
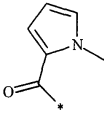
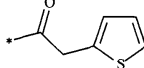
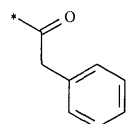
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO): δ 6.80-6.68 (m, 1H), 6.65 (d, J= 8,2 Гц, 1H), 5.58 (br s, 1H), 4.69-4.56 (m, 1H), 3.44 (t, J= 3,9 Гц, 2H), 3.20-3.11 (m, 2H), 3.05-2.94 (m, 2H), 2.57 (t, J= 5,2 Гц, 2H), 2.50-2.46 (m, 2H), 2.40-2.31 (m, 2H), 2.25-2.13 (m, 4H), 1.77-1.68 (m, 2H), 1.45-1.02 (m, 25H) + 3 обмениваемые протона не наблюдались.

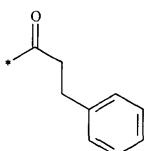
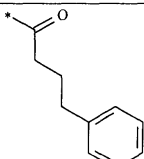
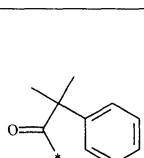
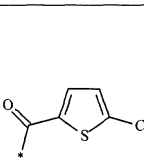
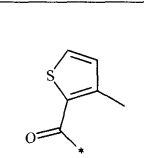
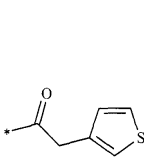
е) Параллельная химия - получение примеров 183-222

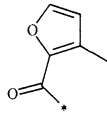
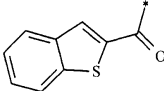
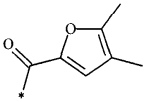
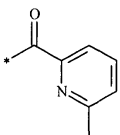
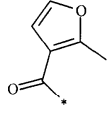
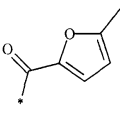


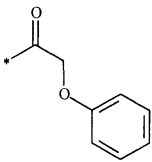
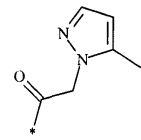
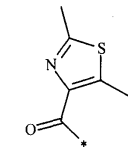
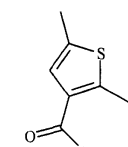
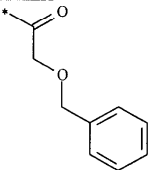
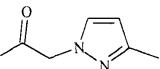
Раствор (R)-трет-бутил-9-(1-окса-4,9-дизаспиро[5.5]ундекан-9-ил)нонил(2-гидрокси-2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]тиазол-7-ил)этил)карбамата (292 мг) и триэтиламина (примеры 183-222, стадия d) (0,20 мл) в NMP (1,14 мл) распределяли в виде аликвот общим объемом 30 мкл. В каждую аликвоту добавляли раствор подходящей кислоты (0,01 ммоль) в NMP (80 мкл), затем раствор HATU (4,0 мг) в NMP (30 мкл). Реакционную смесь оставляли стоять при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли ацетонитрил (800 мкл) и раствор пропускали через смолу 'Tosic-65' (350 мг). Смолу промывали ацетонитрилом (800 мкл) и объединенные промывки собирали и снова пропускали через смолу 'Tosic-65'. Смолу затем промывали ацетонитрилом (3 мл). Аммиак (3,5M в метаноле, 2,4 мл) пропускали через смолу и полученные промывки упаривали в потоке газообразного азота. Остаток растворяли в муравьиной кислоте (250 мкл), и смесь оставляли стоять при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли ацетонитрил (600 мкл) и раствор пропускали через смолу 'Tosic-65' (350 мг). Смолу промывали ацетонитрилом (800 мкл) и объединенные промывки собирали и снова пропускали через смолу 'Tosic-65'. Смолу затем промывали ацетонитрилом (3 мл). Аммиак (3,5M в метаноле, 2,4 мл) пропускали через смолу и полученные промывки упаривали в потоке газообразного азота. К остатку добавляли DMSO (360 мкл) и полученный раствор пропускали через препаративную колонку C18 'Sunfire' (19 × 50 мм), используя фокусную градиентную элюцию ацетонитрила против водн. 0,1% TFA для очистки. Фракции, содержащие продукт, упаривали с получением указанных в заголовке соединений.

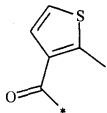
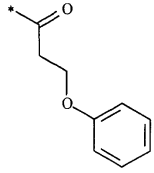
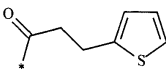
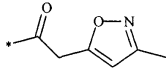
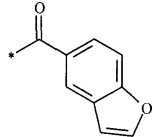
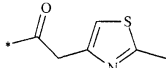


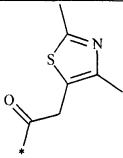
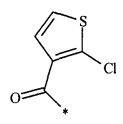
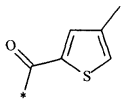
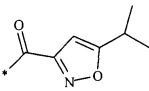
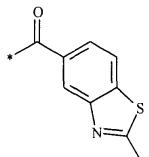
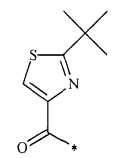
Пример №	НАЗВАНИЕ		Наблю-даемая MWt+1	Время удержи-вания* (мин)
183	(R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(9-(4-(4-(тиофен-2-ил)бутаноил)-1-окса-4,9-дiazаспиرو[5.5]ундекан-9-ил)нониламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-он		659,4	1,24
184	(R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(9-(4-(1-метил-1H-пиррол-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиرو[5.5]ундекан-9-ил)нониламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-он		614,4	1,11
185	(R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(9-(4-(2-(тиофен-2-ил)ацетил)-1-окса-4,9-дiazаспиرو[5.5]ундекан-9-ил)нониламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-он		631,3	1,11
186	(R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(9-(4-(2-фенилацетил)-1-окса-4,9-дiazаспиرو[5.5]ундекан-9-ил)нониламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-он		625,4	1,16

187	(R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(9-(4-(3-фенилпропаноил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)нониламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-он		639,4	1,2
188	(R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(9-(4-(4-фенилбутаноил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)нониламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-он		653,4	1,25
189	(R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(9-(4-(2-метил-2-фенилпропаноил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)нониламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-он		653,4	1,25
190	(R)-7-(2-(9-(4-(5-хлортиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)нониламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-он		651,3	1,21
191	(R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(9-(4-(3-метилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)нониламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-он		631,4	1,05
192	(R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(9-(4-(2-(тиофен-3-ил)ацетил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)нониламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-он		631,3	1,14

193	(R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(9-(4-(3-метилфуран-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)нониламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-он		615,4	1,12
194	(R)-7-(2-(9-(4-(бензо[b]тиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)нониламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-он		667,4	1,16
195	(R)-7-(2-(9-(4-(4,5-диметилфуран-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)нониламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-он		629,4	1,17
196	(R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(9-(4-(6-метилpicolinил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)нониламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-он		626,4	1,04
197	(R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(9-(4-(2-метилфуран-3-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)нониламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-он		615,4	1,1
198	(R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(9-(4-(5-метилфуран-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)нониламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-он		615,4	1,11

199	(R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(9-(4-(2-феноксиацетил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)нониламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-он		641,4	1,15
200	(R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(9-(4-(2-(5-метил-1H-пиразол-1-ил)ацетил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)нониламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-он		629,4	0,96
201	(R)-7-(2-(9-(4-(2,5-диметилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)нониламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-он		646,4	1,08
202	(R)-7-(2-(9-(4-(2,5-диметилтиофен-3-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)нониламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-он		645,4	1,13
203	(R)-7-(2-(9-(4-(2-(бензилокси)ацетил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)нониламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-он		655,4	1,18
204	(R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(9-(4-(2-(3-метил-1H-пиразол-1-ил)ацетил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)нониламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-он		629,4	1,04

205	(R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(9-(4-(2-метилтиофен-3-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)нониламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-он		631,4	1,12
206	(R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(9-(4-(3-феноксипропаноил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)нониламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-он		655,4	1,22
207	(R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(9-(4-(3-(тиофен-2-ил)пропаноил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)нониламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-он		645,4	1,19
208	(R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(9-(4-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)ацетил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)нониламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-он		630,4	1,05
209	(R)-7-(2-(9-(4-(бензофуран-5-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)нониламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-он		651,4	1,14
210	(R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(9-(4-(2-(2-метилтиазол-4-ил)ацетил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)нониламино)этил)-бензо[d]тиазол-2(3H)-он		646,4	1,05

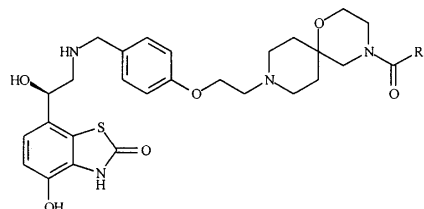
211	(R)-7-(2-(9-(4-(2-(2,4-диметилтиазол-5-ил)ацетил)-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил)нониламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-он		660,4	0,97
212	(R)-7-(2-(9-(4-(2-хлортиофен-3-карбонил)-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил)нониламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-он		651,3	1,14
213	(R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(9-(4-(4-метилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил)нониламино)этил)benzo[d]тиазол-2(3H)-он		631,4	1,15
214	(R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(9-(4-(5-изопропилизоксазол-3-карбонил)-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил)нониламино)этил)benzo[d]тиазол-2(3H)-он		644,4	1,3
215	(R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(9-(4-(2-метилbenzo[d]тиазол-5-карбонил)-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил)нониламино)этил)benzo[d]тиазол-2(3H)-он		682,4	1,13
216	(R)-7-(2-(9-(4-(2-трет-бутилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил)нониламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-он		674,4	1,26

217	(R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(9-(4-(2-(трифторметил)тиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)нониламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-он		686,3	1,18
218	(R)-7-(2-(9-(4-(2-циклопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)нониламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-он		658,4	1,16
219	(R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(9-(4-(2-пропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)нониламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-он		660,4	1,16
220	(R)-7-(2-(9-(4-(2-циклобутилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)нониламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-он		672,4	1,17
221	(R)-7-(2-(9-(4-(2-циклопентилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)нониламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-он		686,4	1,23
222	(R)-7-(2-(9-(4-(4,5-диметилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)нониламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-он		645,4	1,29

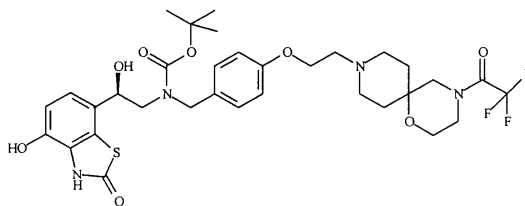
*Условия аналитической HPLC: Колонка SunFire™ C18 2,5 мкм 4,6×30 м.м (Waters Corporation), MeCN/0,1% водн. TFA, градиент 5-95% MeCN).

Время (мин)	% водная	% MeCN	Поток (мл/мин)
0,3	95	5	2,5
2,7	5	95	2,5
2,8	5	95	2,5
2,9	95	5	2,5

Примеры 223-263.



а) (R)-трет-Бутил-2-гидрокси-2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]тиазол-7-ил)этил(4-(2-(4-(2,2,2-трифторацетил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этокси)бензил)карбамат

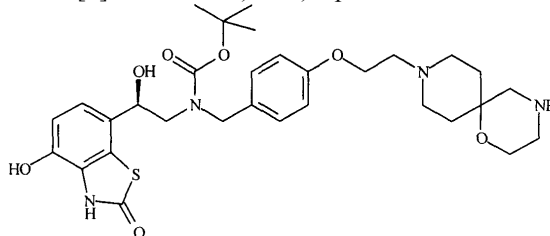


Раствор (R)-2-(4-((трет-бутоксикарбонил(2-гидрокси-2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]тиазол-7-ил)этил)амино)метил)фенокси)этилметансульфоната (пример 108, стадия с) (2,20 г) в MeCN (8,5 мл) добавляли по каплям к раствору 2,2,2-трифтор-1-(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)этанона трифторацетата (пример 12, стадия d) (1,18 г) и триэтиламина (0,81 мл) в MeCN (8,5 мл) при КТ в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали при 60°C в атмосфере аргона в течение 25 ч. После охлаждения до КТ растворитель удаляли в вакууме. Коричневый остаток переносили в DCM (35 мл), промывали водой (2 × 35 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Желтое твердое вещество очищали посредством хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью 0-10% MeOH/DCM, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Выход 729 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6.88-6.50 (m, 6H), 4.86-4.64 (br s, 1H), 4.34-4.15 (br s, 3H), 4.11-3.87 (m, 2H), 3.70-3.01 (m, 11H), 2.95-2.73 (br s, 2H), 2.04-1.81 (m, 2H), 1.56-1.37 (m, 11H) плюс 3 обмениваемых протона не наблюдались.

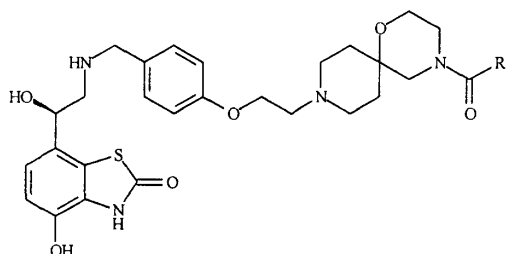
b) (R)-трет-Бутил-4-(2-(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этокси)бензил(2-гидрокси-2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]тиазол-7-ил)этил)карбамат



Раствор карбоната калия (240 мг) в воде (35 мл) добавляли к раствору (R)-трет-бутил-2-гидрокси-2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]тиазол-7-ил)этил(4-(2-(4-(2,2,2-трифторацетил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этокси)бензил)карбамата (примеры 223-263, стадия a) (725 мг) в MeOH (35 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 5 ч. Метанол удаляли путем выпаривания в потоке азота, поддерживая реакционную смесь при 25°C. Добавляли воду (20 мл) и рассол (30 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (7 × 30 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Остаток очищали посредством хроматографии на диоксиде кремния, элюируя 0-20% (2M NH₃ в MeOH)/DCM, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 385 мг.

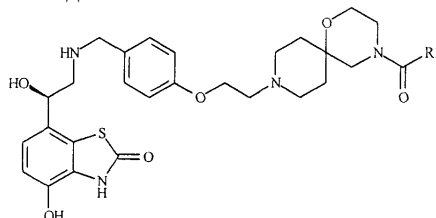
¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO): δ 7.06-6.97 (m, 2H), 6.83 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 6.78-6.62 (m, 2H), 5.64 (s, 1H), 4.68 (br s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.98 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3.50 (t, 2H), 3.24-3.02 (m, 2H), 2.68-2.60 (m, 4H), 2.57 (s, 2H), 2.52-2.47 (m, 2H), 2.32 (td, J = 11,9, 3,0 Гц, 2H), 1.76 (d, J = 13,0 Гц, 2H), 1.43 (td, J = 10,8, 3,7 Гц, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.22 (s, 6H) плюс 3 обмениваемых протона не наблюдались.

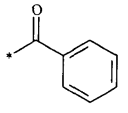
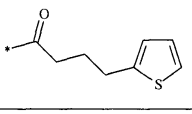
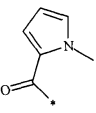
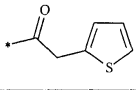
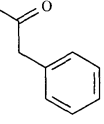
c) Параллельная химия - Получение примеров 223-263

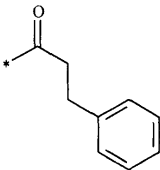
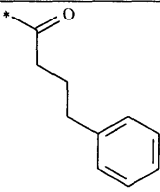
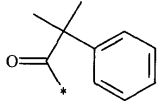
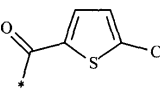
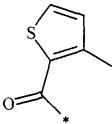


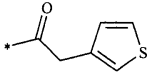
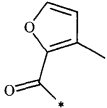
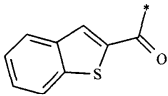
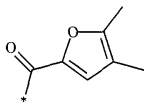
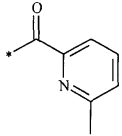
Раствор (R)-трет-бутил-4-(2-(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этокси)бензил(2-гидрокси-2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]тиазол-7-ил)этил)карбамата (пример 223-263, стадия b) (297 мг) и триэтиламина (0,20 мл) в NMP (1,24 мл) распределяли в виде аликвот общим объемом 30 мкл. В каждую аликвот добавляли раствор подходящей кислоты (0,01 ммоль) в NMP (80 мкл), затем раствор HATU (4,0 мг) в NMP (30 мкл). Реакционную смесь оставляли стоять при КТ в течение ночи. Добавляли ацетонитрил (800 мкл) и раствор пропускали через смолу 'Tosic-65' (350 мг). Смолу промывали ацетонитрилом (800 мкл) и объединенные промывки собирали и снова пропускали через смолу 'Tosic-65'. Смолу затем промывали ацетонитрилом (3 мл). Аммиак (3,5M в метаноле, 2,4 мл) пропускали через смолу и полученные промывки упаривали в потоке газообразного азота. Остаток растворяли в муравьиной кислоте (250

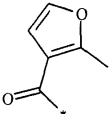
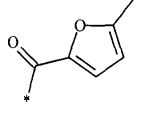
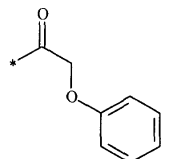
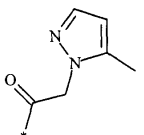
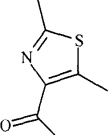
мкл) и смесь оставляли стоять при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли ацетонитрил (600 мкл) и раствор пропускали через смолу 'Tosic-65' (350 мг). Смолу промывали ацетонитрилом (800 мкл) и объединенные промывки собирали и снова пропускали через смолу 'Tosic-65'. Смолу затем промывали ацетонитрилом (3 мл). Аммиак (3,5М в метаноле, 2,4 мл) пропускали через смолу и полученные промывки упаривали в потоке газообразного азота. К остатку добавляли DMSO (360 мкл) и полученный раствор пропускали через препаративную колонку C18 'Sunfire' (19 × 50 мм), используя фокусную градиентную элюцию ацетонитрила против водн. 0,1% TFA для очистки. Фракции, содержащие продукт, упаривали с получением указанных в заголовке соединений.

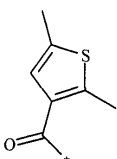
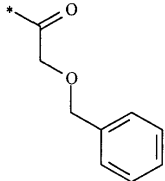
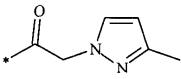
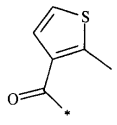
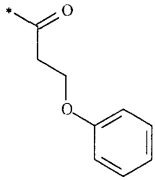


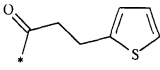
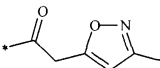
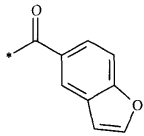
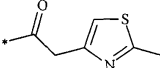
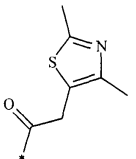
Пример №	НАЗВАНИЕ		Наблю-даемая MWt+1	Время удержи-вания* (мин)
223	(R)-7-(2-(4-(2-(4-бензоил-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этокси)бензиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-он		619,3	1,06
224	(R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(4-(2-(4-(тиофен-2-ил)бутаноил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-этокси)бензиламино)этил)benzo[d]тиазол-2(3H)-он		667,3	1,15
225	(R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(4-(2-(4-(1-метил-1Н-пиррол-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-этокси)бензиламино)этил)benzo[d]тиазол-2(3H)-он		622,3	1
226	(R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(4-(2-(4-(2-(тиофен-2-ил)ацетил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-этокси)бензиламино)этил)benzo[d]тиазол-2(3H)-он		639,3	1,01
227	(R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(4-(2-(4-(2-фенилацетил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-этокси)бензиламино)этил)benzo[d]тиазол-2(3H)-он		633,3	1,04

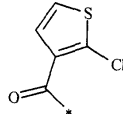
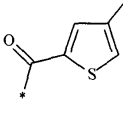
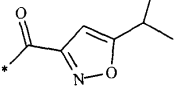
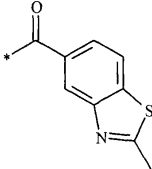
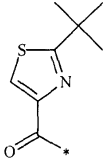
228	(R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(4-(2-(4-(3-фенилпропаноил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этокси)бензиламино)этил)-бензо[d]тиазол-2(3H)-он		647,4	1,11
229	(R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(4-(2-(4-(4-фенилбутаноил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этокси)бензиламино)этил)-бензо[d]тиазол-2(3H)-он		661,4	1,17
230	(R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(4-(2-(4-(2-метил-2-фенилпропаноил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-этокси)бензиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-он		661,4	1,18
231	(R)-7-(2-(4-(2-(4-(5-хлортиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этокси)бензиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-он		659,2	1,1
232	(R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(4-(2-(4-(3-метилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-этокси)бензиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-он		639,3	1,03

233	(R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(4-(2-(4-(2-(тиофен-3-ил)ацетил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-этоксид)бензиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-он		639,3	1
234	(R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(4-(2-(4-(3-метилфуран-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-этоксид)бензиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-он		623,3	0,97
235	(R)-7-(2-(4-(2-(4-(бензо[b]тиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этоксид)бензиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-он		675,3	1,09
236	(R)-7-(2-(4-(2-(4-(4,5-диметилфуран-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этоксид)бензиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-он		637,3	0,99
237	(R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(4-(2-(4-(6-метилpicolinил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этоксид)бензиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-он		634,3	0,88

238	(R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(4-(2-(4-(2-метилфуран-3-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-этокси)бензиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-он		623,3	0,91
239	(R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(4-(2-(4-(5-метилфуран-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-этокси)бензиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-он		623,3	1,02
240	(R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(4-(2-(4-(2-феноксиацетил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-этокси)бензиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-он		649,3	1,13
241	(R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(4-(2-(4-(2-(5-метил-1H-пиразол-1-ил)ацетил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-этокси)бензиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-он		637,4	0,96
242	(R)-7-(2-(4-(2-(4-(2,5-диметилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этокси)бензиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-он		654,3	0,92

243	(R)-7-(2-(4-(2-(4-(2,5-диметилтиофен-3-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этокс)бензиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-он		653,3	1,11
244	(R)-7-(2-(4-(2-(4-(2-(бензилокси)ацетил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этокс)бензиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-он		663,4	1,12
245	(R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(4-(2-(4-(2-(3-метил-1H-пиразол-1-ил)ацетил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-этокс)бензиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-он		637,4	0,94
246	(R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(4-(2-(4-(2-метилтиофен-3-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-этокс)бензиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-он		639,3	1,03
247	(R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(4-(2-(4-(3-феноксипропаноил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этокс)бензиламино)этил)-бензо[d]тиазол-2(3H)-он		663,3	1,11

248	(R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(4-(2-(4-(3-(тиофен-2-ил)пропаноил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-этоксид)бензиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-он		653,3	1,04
249	(R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(4-(2-(4-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)ацетил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-этоксид)бензиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-он		638,3	0,9
250	(R)-7-(2-(4-(2-(4-(бензофуран-5-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этоксид)бензиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-он		659,3	1,08
251	(R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(4-(2-(4-(2-(2-метилтиазол-4-ил)ацетил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-этоксид)бензиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-он		654,3	0,88
252	(R)-7-(2-(4-(2-(4-(2-(2,4-диметилтиазол-5-ил)ацетил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этоксид)бензиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-он		668,3	0,83

253	(R)-7-(2-(4-(2-(4-(2-хлортиофен-3-карбонил)-1-окса-4,9-диаза Spiro[5.5]ундекан-9-ил)этокс)бензиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-он		659,2	0,96
254	(R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(4-(2-(4-(4-метилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-диаза Spiro[5.5]ундекан-9-ил)этокс)бензиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-он		639,3	1,08
255	(R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(4-(2-(4-(5-изопропилизоксазол-3-карбонил)-1-окса-4,9-диаза Spiro[5.5]ундекан-9-ил)этокс)бензиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-он		652,4	1,02
256	(R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(4-(2-(4-(2-метилбензо[d]тиазол-5-карбонил)-1-окса-4,9-диаза Spiro[5.5]ундекан-9-ил)этокс)бензиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-он		690,3	1,13
257	(R)-7-(2-(4-(2-(4-(2-трет-бутилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-диаза Spiro[5.5]ундекан-9-ил)этокс)бензиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-он		682,4	1,23

258	(R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(4-(2-(4-(2-(трифторметил)тиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-этокси)бензиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-он		694,3	1,1
259	(R)-7-(2-(4-(2-(4-(2-циклопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этокси)бензиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-он		666,3	1,05
260	(R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(4-(2-(4-(2-пропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-этокси)бензиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-он		668,3	1,08
261	(R)-7-(2-(4-(2-(4-(2-циклобутилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этокси)бензиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-он		680,3	1,12
262	(R)-7-(2-(4-(2-(4-(2-циклопентилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этокси)бензиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-он		694,4	1,19
263	(R)-7-(2-(4-(2-(4-(4,5-диметилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этокси)бензиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-он		653,3	1,18

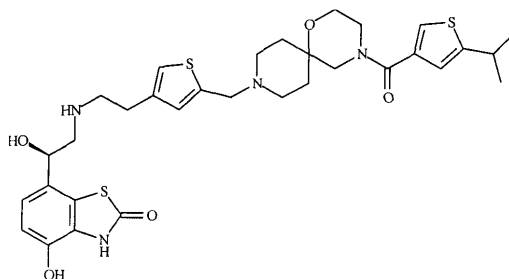
*Условия аналитической HPLC: Колонка SunFire™ C18 2,5 мкм 4,6×30 мм (Waters Corporation), MeCN/0,1% водн. TFA, градиент 5-95% MeCN.

Время (мин)	% водная	% MeCN	Поток (мл/мин)
0,3	95	5	2,5
2,7	5	95	2,5
2,8	5	95	2,5
2,9	95	5	2,5

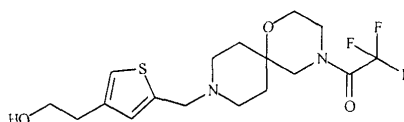
1 обмениваемый Н не наблюдался.

Пример 264.

(R)-4-Гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(2-(5-((4-(5-изопропилтиофен-3-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)тиофен-3-ил)этиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она дитрифторацетат



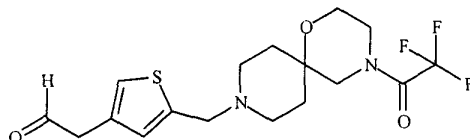
а) 2,2,2-Трифтор-1-(9-((4-(2-гидроксиэтил)тиофен-2-ил)метил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)этанон



ТВАF (1M в THF, 2,96 мл) добавляли к перемешиваемому раствору 1-(9-((4-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)тиофен-2-ил)метил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)-2,2,2-трифторэтанона (пример 43, стадия а) (1,500 г, 2,96 ммоль) в THF (5 мл). Через 1 ч раствор упаривали до смолы. В результате очистки посредством хроматографии на диоксиде кремния с элюцией смесью этилацетат:триэтиламин 10:1 получали указанное в подзаголовке соединение в виде смолы. Выход 0,25 г.

m/z 393 (M+H)⁺ (APCI+)

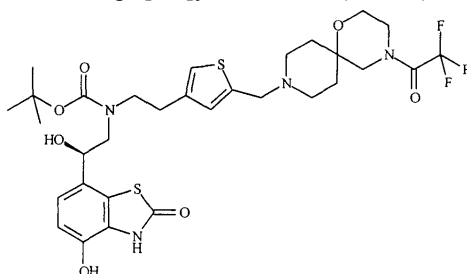
б) 2-(5-((4-(2,2,2-Трифторацетил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)тиофен-3-ил)ацетальдегид



Указанное в подзаголовке соединение получали с использованием способа, аналогичного описанному в примере 43, стадия (е), используя 2,2,2-трифтор-1-(9-((4-(2-гидроксиэтил)тиофен-2-ил)метил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)этанон (0,15 г) (пример 264, стадия а). Выход 0,15 г.

m/z 391 (M+H)⁺ (APCI+)

с) (R)-трет-Бутил-2-гидрокси-2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]тиазол-7-ил)этил(2-(5-((4-(2,2,2-трифторацетил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)тиофен-3-ил)этил)карбамат

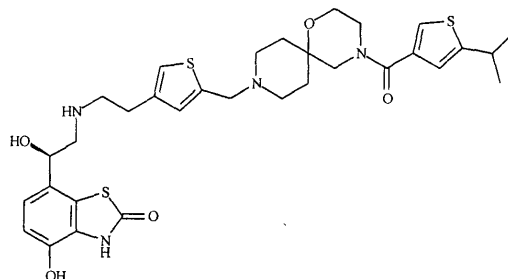


(R)-7-(2-Амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-он, CH₃I (1,020 г) (WO 2007027134, пример 1, стадия d) добавляли к перемешиваемому раствору 2-(5-((4-(2,2,2-трифторацетил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)тиофен-3-ил)ацетальдегида (пример 264, стадия b) (0,9 г) и уксусной кислоты (0,198 мл) в MeOH (20 мл). Через 2 мин добавляли цианоборгидрид натрия (0,290 г). Через 2 ч добавляли триэтиламин (1,1 мл) и затем ВОС-ангидрид (0,845 г). Через 1 ч добавляли еще ВОС-ангидрид (0,4 г) и триэтиламин (0,5 мл). Через 2 ч раствор концентрировали до примерно 5 мл, затем распределяли между этилацетатом и насыщенным рассолом. Этилацетатный слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. В результате очистки посредством хроматографии на диоксиде кремния с элюцией смесью метанол:дихлорметан:аммиак 880, 10:90:1 получали указанное в подзаголовке соединение в виде смолы. Выход 0,32 г.

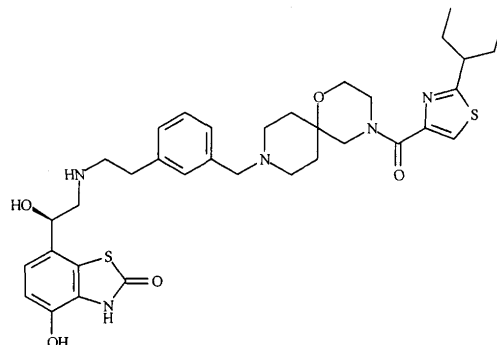
m/z 701 (M+H)⁺ (APCI+)

д) (R)-трет-Бутил-2-(5-(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-илметил)тиофен-3-ил)этил(2-гидрокси-2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]тиазол-7-ил)этил)карбамат

е) (R)-4-Гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(2-(5-((4-(5-изопропилтиофен-3-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)тиофен-3-ил)этиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она дитрифтор-ацетат

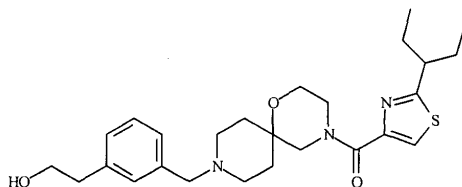


(R)-4-Гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(3-((4-(2-(пентан-3-ил)тиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспи-ро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она дитрифторацетат



- 262 -

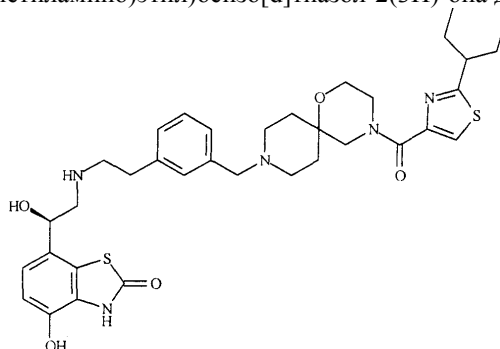
ил)метанон



Указанное в подзаголовке соединение получали с использованием способа, аналогичного описанному в примере 82, стадия (b), используя 2-(пентан-3-ил)тиазол-4-карбоновую кислоту (0,12 г) (пример 71, стадия d). Выход 0,18 г.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO, 90°C) δ 7.92 (s, 1H), 7.18 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7.11-7.04 (m, 3H), 4.24 (dd, J = 5,3, 3,5 Гц, 1H), 3.72-3.57 (m, 8H), 3.41 (s, 2H), 2.71 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 2.41-2.24 (m, 4H), 1.82-1.66 (m, 4H), 1.59-1.47 (m, 2H), 0,86 (t, J = 7,3 Гц, 6H) + 3H, скрытых пиком воды.

б) (R)-4-Гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(3-((4-(2-(пентан-3-ил)тиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспи-ро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она дитрифторацетат



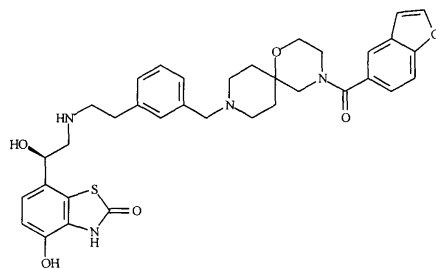
Указанное в заголовке соединение получали с использованием способа, аналогичного описанному в примере 82, стадия (c), используя (9-(3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспи-ро[5.5]ундекан-4-ил)(2-(пентан-3-ил)тиазол-4-ил)метанон (0,18 г) (пример 265, стадия a). Неочищенный альдегид растворяли в DCM, а не в метаноле. Выход 0,09 г.

m/z 680 (M+H)⁺ (Мультиמודовый+)

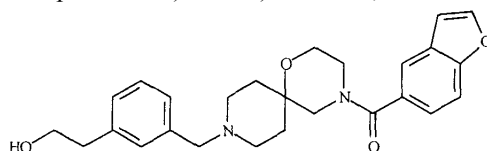
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO, 90°C) δ 11.36 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.44-7.32 (m, 4H), 6.93 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6.77 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 4.94-4.86 (m, 1H), 4.34-4.24 (m, 2H), 3.75-2.88 (m, 17H), 2.13-1.96 (m, 2H), 1.79-1.59 (m, 6H), 0,83 (t, J = 7,3 Гц, 6H) + 5 обменяемых протонов не наблюдались.

Пример 266.

(R)-7-(2-(3-((4-(Бензофуран-5-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспи-ро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она дитрифторуксусная кислота



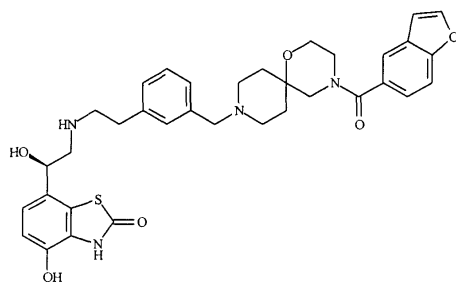
а) Бензофуран-5-ил(9-(3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспи-ро[5.5]ундекан-4-ил)метанон



Указанное в подзаголовке соединение получали с использованием способа, аналогичного описанному в примере 82, стадия (b), используя бензофуран-5-карбоновую кислоту (0,1 г). Выход 0,16 г.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO, 90°C) δ 7.99 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7.31 (dd, J = 8,6, 1,7 Гц, 1H), 7.16 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7.10-7.02 (m, 3H), 6.97 (t, J = 1,2 Гц, 1H), 4.24 (t, J = 5,3 Гц, 1H), 3.68-3.58 (m, 4H), 3.52-3.34 (m, 6H), 2.70 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 2.38-2.27 (m, 4H), 1.81-1.68 (m, 2H), 1.55-1.42 (m, 2H)

б) (R)-7-(2-(3-((4-(Бензофуран-5-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспи-ро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она дитрифторуксусная кислота



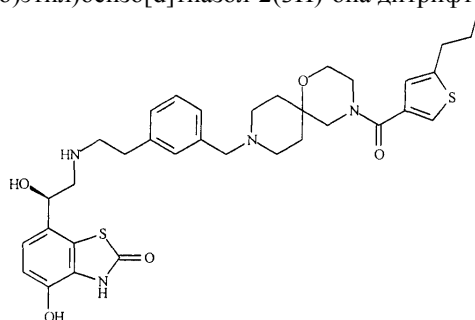
Указанное в заголовке соединение получали с использованием способа, аналогичного описанному в примере 82, стадия (с), используя бензофуран-5-ил(9-(3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанон (0,15 г) (пример 266, стадия а). Неочищенный альдегид растворяли в DCM, а не в метаноле. Выход 0,07 г.

m/z 643 (M+H)⁺ (Мультимодовый+)

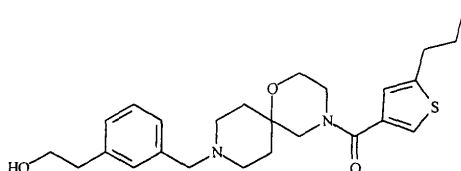
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO, 90°C) δ 11.38 (s, 1H), 8.02 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7.47-7.31 (m, 5H), 6.99-6.90 (m, 2H), 6.77 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 4.95-4.86 (m, 1H), 4.33-4.25 (m, 2H), 3.72-2.94 (m, 16H), 2.14-1.98 (m, 2H), 1.77-1.53 (m, 2H) + 5 обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 267.

(R)-4-Гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(3-((4-(5-пропилтиофен-3-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она дитрифторацетат



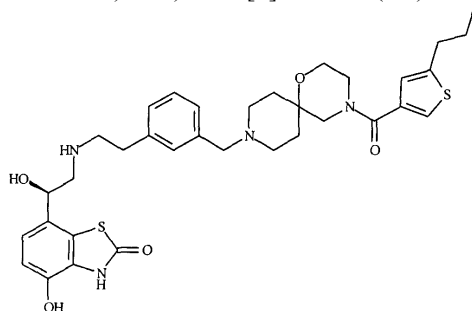
а) (9-(3-(2-Гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(5-пропилтиофен-3-ил)метанон



Указанное в подзаголовке соединение получали с использованием способа, аналогичного описанному в примере 82, стадия (b), используя 5-пропилтиофен-3-карбоновую кислоту (0,1 г). Выход 0,15 г.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO, 90°C) δ 7.44 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 7.18 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 7.11-7.04 (m, 3H), 6.87 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 4.24 (t, J = 5,1 Гц, 1H), 3.67-3.59 (m, 4H), 3.51-3.47 (m, 2H), 3.40 (s, 4H), 2.77 (dd, J = 14,7, 0,9 Гц, 2H), 2.71 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 2.40-2.25 (m, 4H), 1.74-1.59 (m, 4H), 1.55-1.45 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7,3 Гц, 3H).

б) (R)-4-Гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(3-((4-(5-пропилтиофен-3-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она дитрифторацетат



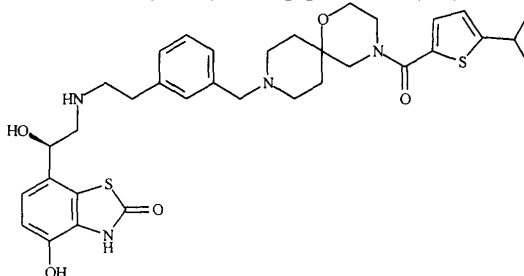
Указанное в заголовке соединение получали с использованием способа, аналогичного описанному в примере 82, стадия (с), используя (9-(3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро [5.5]ундекан-4-ил)(5-пропилтиофен-3-ил)метанон (0,15 г) (пример 267, стадия а). Неочищенный альдегид растворяли в DCM, а не в метаноле. Выход 0,9 г.

m/z 651 ($M+H$)⁺ (Мультимодовый+)

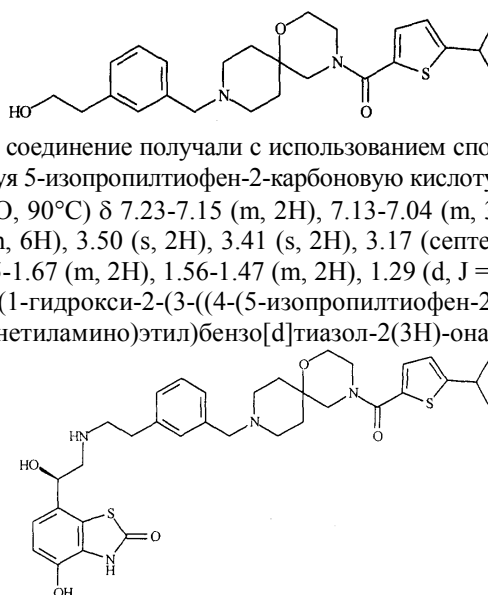
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO, 90°C) δ 11.38 (s, 1H), 7.51-7.32 (m, 5H), 6.96-6.87 (m, 2H), 6.77 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 4.94-4.87 (m, 1H), 4.35-4.25 (m, 2H), 3.63-2.93 (m, 16H), 2.76 (t, $J = 7,3$ Гц, 2H), 2.14-1.98 (m, 2H), 1.72-1.56 (m, 4H), 0,93 (t, $J = 7,3$ Гц, 3H) + 5 обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 268.

(R)-4-Гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(3-((4-(5-изопропилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспи-ро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она дитрифторацетат



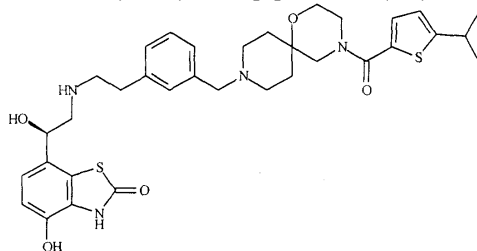
а) (9-(3-(2-Гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспи-ро[5.5]ундекан-4-ил)(5-изопропилтиофен-2-ил)метанон



Указанное в подзаголовке соединение получали с использованием способа, аналогичного описанному в примере 82, стадия (b), используя 5-изопропилтиофен-2-карбоновую кислоту (0,1 г). Выход 0,18 г.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO, 90°C) δ 7.23-7.15 (m, 2H), 7.13-7.04 (m, 3H), 6.84 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 4.24 (t, $J = 4,7$ Гц, 1H), 3.69-3.58 (m, 6H), 3.50 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.17 (септет, $J = 6,8$ Гц, 1H), 2.71 (t, $J = 6,9$ Гц, 2H), 2.39-2.30 (m, 4H), 1.75-1.67 (m, 2H), 1.56-1.47 (m, 2H), 1.29 (d, $J = 6,7$ Гц, 6H).

б) (R)-4-Гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(3-((4-(5-изопропилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспи-ро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она дитрифторацетат



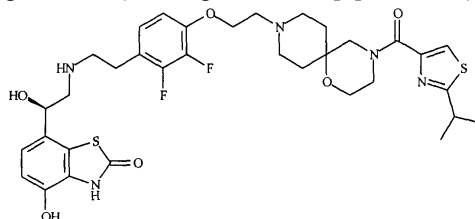
Указанное в заголовке соединение получали с использованием способа, аналогичного описанному в примере 82, стадия (с), используя (9-(3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспи-ро[5.5]ундекан-4-ил)(5-изопропилтиофен-2-ил)метанон (0,18 г) (пример 268, стадия а). Неочищенный альдегид растворяли в DCM, а не в метаноле. Выход 0,09 г.

m/z 651 ($M+H$)⁺ (Мультимодовый+)

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO, 90°C) δ 11.37 (s, 1H), 7.45-7.33 (m, 4H), 7.24 (d, $J = 3,1$ Гц, 1H), 6.93 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 6.85 (d, $J = 3,7$ Гц, 1H), 6.77 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 4.96-4.86 (m, 1H), 4.36-4.26 (m, 2H), 3.75-3.63 (m, 4H), 3.56-3.48 (m, 2H), 3.36-2.94 (m, 11H), 2.13-1.96 (m, 2H), 1.81-1.62 (m, 2H), 1.28 (d, $J = 6,9$ Гц, 6H) + 5 обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 269.

(R)-7-(2-(2,3-Дифтор-4-(2-(4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспи-ро[5.5]ундекан-9-ил)этокси)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она дитрифторацетат



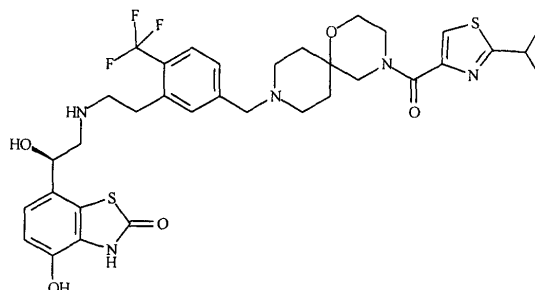
Указанное в заголовке соединение получали с использованием способа, аналогичного описанному в примере 82, стадия (с), используя (9-(2-(2,3-дифтор-4-(2-гидроксиэтил)фенокси)этил)-1-окса-4,9-дiazаспи-ро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанон (0,22 г) (пример 77, стадия е). Неочищенный альдегид растворяли в DCM, а не в метаноле. Выход 0,13 г.

m/z 718 ($M+H$)⁺ (Мультимодовый+)

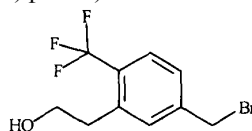
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO, 90°C) δ 11.36 (s, 1H), 7.98 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7.15-7.00 (m, 2H), 6.93 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6.77 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 4.93-4.86 (m, 1H), 4.46-4.38 (m, 2H), 3.74-2.94 (m, 19H), 2.15-1.97 (m, 2H), 1.87-1.69 (m, 2H), 1.35 (d, J = 6,7 Гц, 6H) + 5 обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 270.

(R)-4-Гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(5-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-2-(трифторметил)фениламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она дитрифтор-ацетат

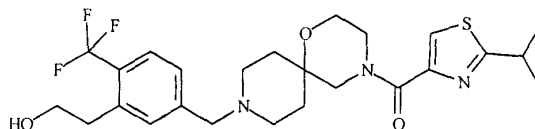


а) 2-(5-(Бромметил)-2-(трифторметил)фенил)этанол



Бензоилпероксид (0,085 г) добавляли к суспензии 2-(5-метил-2-(трифторметил)фенил)уксусной кислоты (1,12 г) и N-бромсукцинимид (1,101 г) в хлорбензоле (18 мл) и полученную смесь нагревали при 100°C в атмосфере азота в течение 80 мин, затем оставляли охлаждаться. Полученную смесь разбавляли этилацетатом, промывали три раза водой, один раз рассолом, затем сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением желтого масла. Масло растворяли в тетрагидрофуране (11 мл) и обрабатывали 2 молярным раствором боран-метилсульфидного комплекса в THF (5,1 мл), порциями в течение 2 мин. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем охлаждали в воде со льдом и гасили путем добавления метанола. Кипящую смесь удаляли из охлаждающей бани, перемешивали при комнатной температуре в течение 70 мин, затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, элюируя 15%-ным этилацетатом в изогексане, с получением неочищенного продукта в виде желтого масла. Выход 0,919 г.

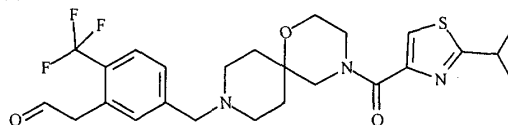
б) (9-(3-(2-Гидроксиэтил)-4-(трифторметил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанон



Указанное в подзаголовке соединение получали с использованием способа, аналогичного описанному в примере 6, стадия (b), используя раствор 2-(5-(бромметил)-2-(трифторметил)фенил)этанола (0,38 г) (пример 270, стадия а) в ацетонитриле, который добавляли по каплям в течение 30 мин к (2-изопропилтиазол-4-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона трифторацетату (пример 22, стадия b). Очистку осуществляли посредством хроматографии на диоксиде кремния, элюируя 5% триэтиламина в этилацетате. Выход 0,32 г.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO, 90°C) δ 7.90 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.29 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 4.44 (t, J = 5,3 Гц, 1H), 3.71-3.56 (m, 6H), 3.50 (s, 2H), 3.31 (септет, J = 6,9 Гц, 1H), 2.90 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 2.57-2.25 (m, 4H), 1.81-1.66 (m, 4H), 1.62-1.49 (m, 2H), 1.36 (d, J = 6,9 Гц, 6H).

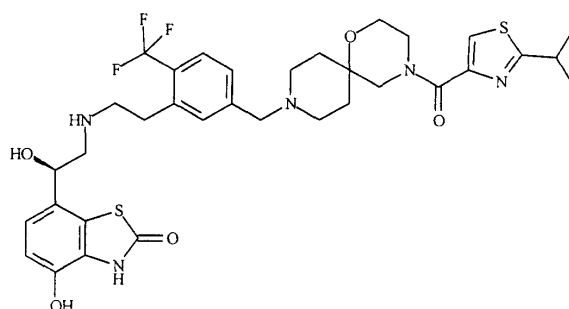
с) 2-(5-((4-(2-Изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-2-(трифторметил)фенил)ацетальдегид



Указанное в подзаголовке соединение получали с использованием способа, аналогичного описанному в примере 16, стадия с), используя (9-(3-(2-гидроксиэтил)-4-(трифторметил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанон (0,32 г) (пример 270, стадия b). Смесь перемешивали в течение 90 мин после добавления периодина Десса-Мартин. Выход 0,38 г.

д) (R)-4-Гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(5-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-2-(трифторметил)фениламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она дитрифтор-ацетат

ро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-2-(трифторметил)фенетиламиноэтил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она дитрифтор-ацетат



Указанное в заголовке соединение получали с использованием способа, аналогичного описанному в примере 18, стадия g), используя раствор 2-(5-(((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-2-(трифтометил)фенил)ацетальдегида (0,3 г) (пример 270, стадия c) в метаноле (3 мл).

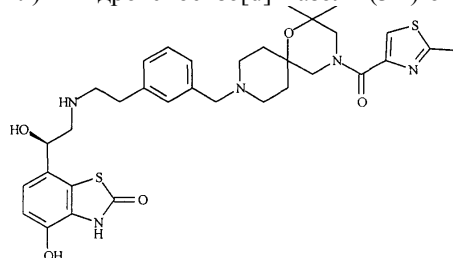
После добавления цианоборгидрида натрия смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3,75 ч. Раствор концентрировали до объема примерно 3 мл, разбавляли THF и промывали смесью рассола и насыщенного водного бикарбоната натрия. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Остаток дважды совместно упаривали из ацетонитрила, затем растворяли в смеси ацетонитрил:вода (1:1), фильтровали и очищали посредством препаративной HPLC (Sunfire, Градиент: 5-50% ацетонитрила в 0,2% водной TFA). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали в вакууме и совместно упаривали из ацетонитрила три раза с получением бесцветного остатка. Остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением твердого вещества, которое удаляли фильтрацией, промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме при комнатной температуре с получением продукта в виде белого твердого вещества. Выход 0,115г.

m/z 720 (M+H)⁺ (APCI+)

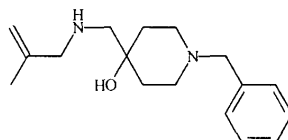
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO, 90°C) δ 7.93 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7.61-7.53 (m, 2H), 6.94 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6.77 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 4.91 (dd, J = 8,6, 4,7 Гц, 1H), 4.27-4.08 (m, 2H), 3.76-3.59 (m, 6H), 3.48-2.85 (m, 11H), 2.03-1.88 (m, 2H), 1.78-1.63 (m, 2H), 1.35 (d, J = 6,9 Гц, 6H). Шесть обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 271.

(R)-7-(2-(3-((2,2-диметил-4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она дитрифторацетат



а) 1-Бензил-4-((2-метилаллиламино)метил)пиперидин-4-ол

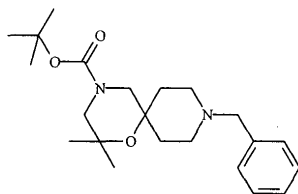


Смесь 6-бензил-1-окса-6-азаспиро[2.5]октана (2 г) и 2-метилпроп-2-ен-1-амина

HCl (2 г) и основание Хюнига (3,44 мл) в этаноле (30 мл) нагревали при 70°C в течение 18 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток распределяли между DCM и рассолом, водный слой повторно экстрагировали свежим DCM и объединенные органические вещества сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 2,70 г.

m/z 275 (M+H)⁺ (APCI+)

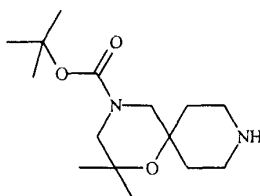
б) трет-Бутил-9-бензил-2,2-диметил-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-карбоксилат



Концентрированную серную кислоту (12 мл) добавляли к 1-бензил-4-((2-метилаллиламино)метил)пиперидин-4-олу (пример 271, стадия а) (2,2 г) и смесь оставляли стоять в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь обрабатывали льдом/водой (100 мл), затем порциями твердого бикарбоната натрия до тех пор, пока смесь не станет щелочной. Добавляли ацетонитрил (50 мл), затем ВОС-ангидрид (1,925 г) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (×2) и объединенные органические вещества сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, элюируя 1%-ным метанолом в дихлорметане, переключаясь с 1%-ного метанола в дихлорметане на 1%-ный триэтиламин. Чистые фракции упаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,8 г.

m/z 375 (M+H)⁺ (APCI+)

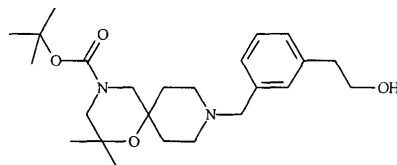
с) трет-Бутил-2,2-диметил-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-4-карбоксилат



Смесь трет-бутил-9-бензил-2,2-диметил-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-4-карбоксилата (пример 271, стадия b) (0,8 г), растворенного в этаноле (50 мл), и 10% палладия на углеороде (0,5 г) обрабатывали формиатом аммония (0,8 г), и реакционную смесь нагревали при температуре дефлегмации в течение 30 минут. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали диатомовую землю. Растворитель выпаривали, и остаток подвергали азеотропной перегонке с ацетонитрилом (×2) с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,55 г.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO, 90°C) δ 3.25 (s, 2H), 3.19 (s, 2H), 2.84-2.76 (m, 2H), 2.59-2.50 (m, 2H), 1.51-1.42 (m, 4H), 1.41 (s, 9H), 1.13 (s, 6H). 1 обменываемый протон не наблюдался.

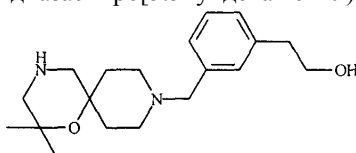
d) трет-Бутил-9-(3-(2-гидроксиэтил)бензил)-2,2-диметил-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-4-карбоксилат



2-(3-(Бромметил)фенил)этанол (0,416 г) добавляли порциями в течение 1 ч к раствору трет-бутил-2,2-диметил-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-4-карбоксилата (пример 271, стадия с) (0,55 г) и триэтиламина (0,809 мл) в ацетонитриле (20 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при 20°C. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток распределяли между насыщенным раствором бикарбоната натрия и DCM, органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, элюируя 2%-ным метанолом в дихлорметане с 1% триэтиламина, с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,78 г.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO, 90°C) δ 7.21-7.04 (m, 4H), 4.24 (t, J = 5,5 Гц, 1H), 3.66-3.59 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.19 (s, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.71 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 2.32-2.24 (m, 2H), 1.64-1.50 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 1.13 (s, 6H).

е) 2-(3-((2,2-Диметил-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенил)этанол

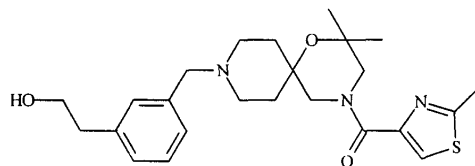


Трифторуксусную кислоту (5 мл) добавляли к раствору трет-бутил-9-(3-(2-гидроксиэтил)бензил)-

2,2-диметил-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-карбоксилата (пример 271, стадия d) (0,78 г) в DCM (20 мл), и реакционную смесь оставляли стоять в течение 30 мин при 20°C. Добавляли толуол (40 мл) и растворители выпаривали при пониженном давлении, остаток подвергали азеотропной перегонке с ацетонитрилом (×2). Остаток растворяли в воде (30 мл) и промывали этилацетатом, водный слой подщелачивали путем добавления твердого карбоната натрия и перемешивали в течение 30 мин при 20°C. Водную смесь затем экстрагировали DCM (× 6), объединенные DCM слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и растворители выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,4 г.

m/z 319(M+H)⁺(APCI+)

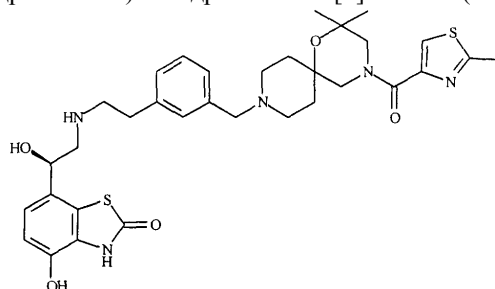
f) (9-(3-(2-Гидроксиэтил)бензил)-2,2-диметил-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-метилтиазол-4-ил)метанон



Указанное в подзаголовке соединение получали с использованием способа, аналогичного описанному в примере 22, стадия (a), используя 2-(3-((2,2-диметил-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенил)этанол (0,2 г) (пример 271, стадия e) и 2-метилтиазол-4-карбоновую кислоту (0,09 г). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч, и растворитель для элюции для хроматографии представлял собой 2%-ный метанол в дихлорметане с 1% триэтиламина. Выход 0,16 г.

m/z 444,1 (M+H)⁺(APCI+)

g) (R)-7-(2-(3-((2,2-диметил-4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фениламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксibenzo[d]тиазол-2(3H)-она дитрифторацетат



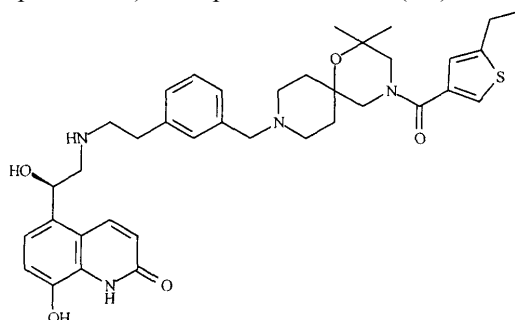
Указанное в заголовке соединение получали с использованием способа, аналогичного описанному в примере 22, стадия (d), используя (9-(3-(2-гидроксиэтил)бензил)-2,2-диметил-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-метилтиазол-4-ил)метанон (0,15 г) (пример 271, стадия f). Смесь перемешивали в течение 3 ч после добавления цианоборгидрида натрия, и 2-метилтетрагидрофуран добавляли вместо THF. Выход 0,12 г.

m/z 652 (M+H)⁺ (Мультиимодовый+)

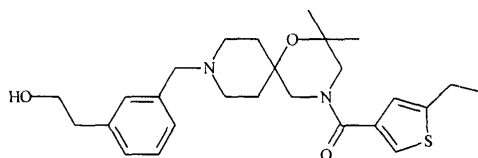
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO, 90°C) δ 11.27 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.43-7.32 (m, 4H), 6.93 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6.77 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4.94-4.89 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.28-3.10 (m, 8H), 3.06-2.97 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.95-1.73 (m, 4H), 1.19 (s, 6H). 5 обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 272.

(R)-5-(2-(3-((4-(5-Этилтиофен-3-карбонил)-2,2-диметил-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фениламино)-1-гидроксиэтил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-она дитрифторацетат



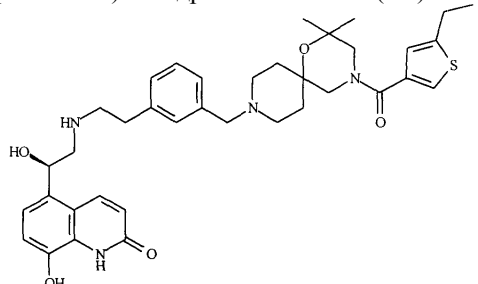
a) (5-Этилтиофен-3-ил)(9-(3-(2-гидроксиэтил)бензил)-2,2-диметил-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанон



Указанное в подзаголовке соединение получали с использованием способа, аналогичного описанному в примере 271, стадия (f), используя 2-(3-((2,2-диметил-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенил)этанол (0,2 г) (пример 271, стадия е) и 5-этилтиофен-3-карбоновую кислоту. Выход 0,22 г.

m/z 457,1 (M+H)⁺ (APCI+)

b) (R)-5-(2-(3-((4-(5-этилтиофен-3-карбонил)-2,2-диметил-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фениламино)-1-гидроксиэтил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-она дитрифторацетат



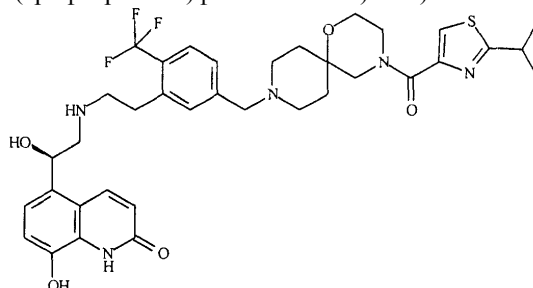
Указанное в заголовке соединение получали с использованием способа, аналогичного описанному в примере 23, используя (5-этилтиофен-3-ил)(9-(3-(2-гидроксиэтил)бензил)-2,2-диметил-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанон (0,22 г) (пример 272, стадия а). Смесь перемешивали в течение 3 ч после добавления триацетоксигидрида натрия на стадии а). Выход 0,085 г.

m/z 659 (M+H)⁺ (Мультимодовый+)

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO, 90°C) δ 8.16 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 7.48 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7.44-7.29 (m, 4H), 7.13 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6.99 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6.91 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 6.55 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 5.37-5.32 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.52-3.40 (m, 4H), 3.28 (t, J = 8,3 Гц, 2H), 3.20-2.99 (m, 8H), 2.81 (q, J = 7,4 Гц, 2H), 1.93-1.65 (m, 4H), 1.25 (t, J = 7,4 Гц, 3H), 1.18 (s, 6H). 6 обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 273.

(R)-8-Гидрокси-5-(1-гидрокси-2-(5-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-2-(трифторметил)фениламино)этил)хинолин-2(1H)-она дитрифторацетат



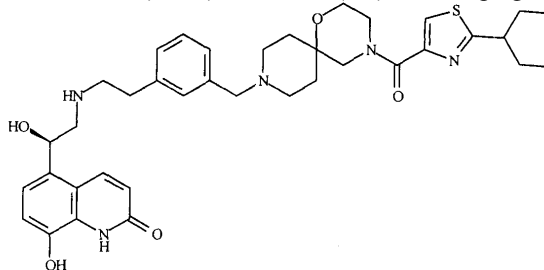
Раствор (R)-5-(2-амино-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-она (0,15 г) (WO 2004106333) в метаноле (2 мл) обрабатывали уксусной кислотой (0,021 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Затем добавляли раствор 2-(5-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-2-(трифторметил)фенил)ацетальдегида (пример 270, стадия с) (0,190 г) в метаноле (3 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем охлаждали в воде со льдом и обрабатывали цианоборгидридом натрия (0,038 г). Охлаждающую баню удаляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,75 ч. Раствор концентрировали до объема примерно 3 мл, разбавляли THF (20 мл) и промывали смесью рассола (10 мл) и насыщенного водного бикарбоната натрия (1 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Остаток дважды совместно упаривали из ацетонитрила, частично растворяли в THF (10 мл), обрабатывали триэтиламина тригидрофторидом (0,12 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме и остаток растворяли в смеси ацетонитрил:вода (3:2, 10 мл), фильтровали и очищали посредством препаративной HPLC (Sunfire, Градиент: 5-50% ацетонитрила в 0,2% водной TFA). Фракции, содержащие продукт, концентрировали в вакууме и три раза совместно упаривали из ацетонитрила с получением бесцветного остатка. Остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением твердого вещества, которое собирали фильтрацией, промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме при комнатной температуре с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,133 г.

m/z 714(M+H)⁺ (APCI+)

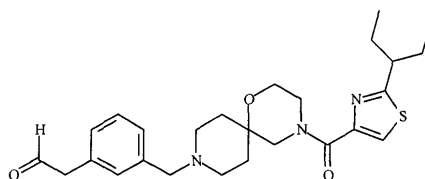
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 90°C) δ 8.17 (d, $J = 10,0$ Гц, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7.62-7.53 (m, 2H), 7.14 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7.00 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 6.55 (d, $J = 10,0$ Гц, 1H), 5.34 (dd, $J = 9,1, 4,0$ Гц, 1H), 4.29-4.10 (m, 2H), 3.76-3.59 (m, 6H), 3.49-2.87 (m, 11H), 2.05-1.87 (m, 2H), 1.80-1.62 (m, 2H), 1.34 (d, $J = 6,9$ Гц, 6H). Шесть обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 274.

(R)-8-Гидрокси-5-(1-гидрокси-2-(3-((4-(2-(пентан-3-ил)тиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)хинолин-2(1H)-она дитрифторацетат



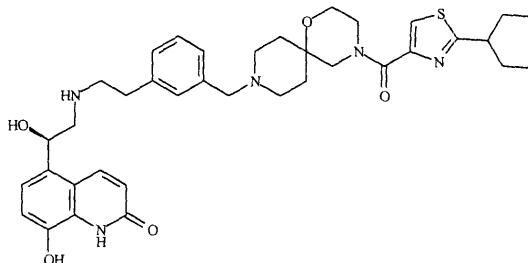
а) 2-(3-((4-(2-(Пентан-3-ил)тиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенил)ацетальдегид



Указанное в подзаголовке соединение получали с использованием способа, аналогичного описанному в примере 16, стадия с), используя (9-(3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-(пентан-3-ил)тиазол-4-ил)метанон (0,16 г) (пример 265, стадия а). Выход 0,24 г.

m/z 470 ($M+H$) $^+$ (APCI+)

б) (R)-8-Гидрокси-5-(1-гидрокси-2-(3-((4-(2-(пентан-3-ил)тиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)хинолин-2(1H)-она дитрифторацетат



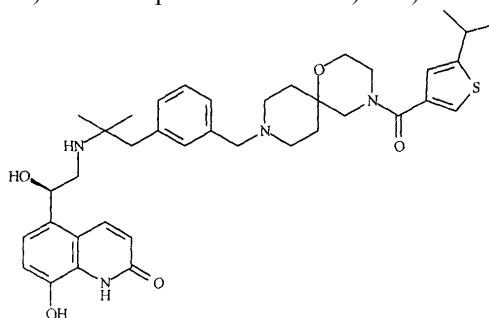
Указанное в заголовке соединение получали с использованием способа, аналогичного описанному в примере 273, используя 2-(3-((4-(2-(пентан-3-ил)тиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенил)ацетальдегид (пример 274, стадия а). Выход 0,097 г.

m/z 674 ($M+H$) $^+$ (APCI+)

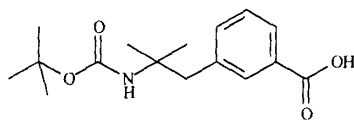
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 90°C) δ 8.15 (d, $J = 10,0$ Гц, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.47-7.28 (m, 4H), 7.13 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 6.99 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6.55 (d, $J = 9,7$ Гц, 1H), 5.39-5.28 (m, 1H), 4.33-4.11 (m, 2H), 3.79-3.56 (m, 6H), 3.50-2.84 (m, 11H), 2.11-1.90 (m, 2H), 1.83-1.58 (m, 6H), 0,84 (t, $J = 7,3$ Гц, 6H). Шесть обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 275.

(R)-8-Гидрокси-5-(1-гидрокси-2-(1-(3-((4-(5-изопропилтиофен-3-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенил)-2-метилпропан-2-иламино)этил)хинолин-2(1H)-она дитрифторацетат



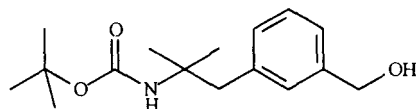
а) 3-(2-(трет-Бутоксикарбониламино)-2-метилпропил)бензойная кислота



Указанное в подзаголовке соединение получали с использованием способа, аналогичного описанному в примере 53, стадия b), используя метил-3-(2-(трет-бутоксикарбониламино)-2-метилпропил)бензоат. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 18 ч, затем при 40°C в течение 10 ч. Смесь распределяли между водой и диэтиловым эфиром, и конечного растирания не требовалось.

m/z 292 (M-H)⁺ (APCI+)

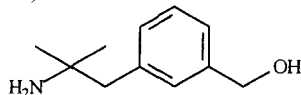
b) трет-Бутил-1-(3-(гидроксиметил)фенил)-2-метилпропан-2-илкарбамат



Указанное в подзаголовке соединение получали с использованием способа, аналогичного описанному в примере 16, стадия a), используя 3-(2-(трет-бутоксикарбониламино)-2-метилпропил)бензойную кислоту (2,68 г). Реакционную смесь охлаждали в ледяной бане во время добавления, затем перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Выход 2,5 г.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7.23-7.13 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.98 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.09 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 4.45 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 2.89 (s, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.14 (s, 6H).

c) (3-(2-Амино-2-метилпропил)фенил)метанол

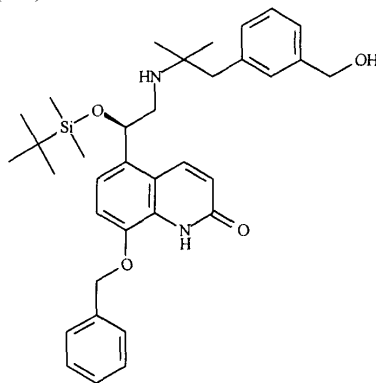


Трифторуксусную кислоту (5 мл) добавляли к раствору трет-бутил-1-(3-(гидроксиметил)фенил)-2-метилпропан-2-илкарбамата (пример 275, стадия b) (0,7 г) в DCM (20 мл) и полученный раствор оставляли стоять при 20°C в течение 30 мин. Добавляли толуол (40 мл) и растворители выпаривали при пониженном давлении. Остаток распределяли между DCM и 1М водным гидроксидом натрия, и водный слой экстрагировали DCM (× 2). Объединенные органические вещества сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,440 г.

m/z 180(M+H)⁺ (APCI+)

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7.23 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7.19-7.12 (m, 2H), 7.04 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.58 (s, 2H), 0.99 (s, 6H). 3 обмениваемых протона не наблюдались.

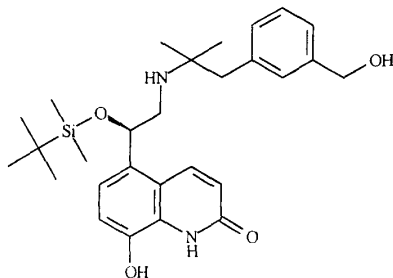
d) (R)-8-(Бензилокси)-5-(1-(трет-бутилдиметилсилилокси)-2-(1-(3-(гидроксиметил)фенил)-2-метилпропан-2-иламино)этил)хинолин-2(1H)-он



Смесь (R)-8-(бензилокси)-5-(2-бром-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)хинолин-2(1H)-она (0,518 г) и (3-(2-амино-2-метилпропил)фенил)метанола (0,19 г) (пример 275, стадия c) и йодид натрия (0,159 г) и основание Хюнига (0,555 мл) в ацетонитриле (3 мл) нагревали при температуре дефлегмации в атмосфере азота в течение 2 суток. Добавляли дополнительное количество (3-(2-амино-2-метилпропил)фенил)метанола (0,19 г) и основания Хюнига (0,185 мл) и нагревание при температуре дефлегмации продолжали в течение 1 суток. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между этилацетатом и рассолом, органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, элюируя 3%-ным метанолом и 1%-ным триэтиламин в дихлорметане. Чистые фракции упаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,44 г.

m/z 587 (M+H)⁺ (APCI+)

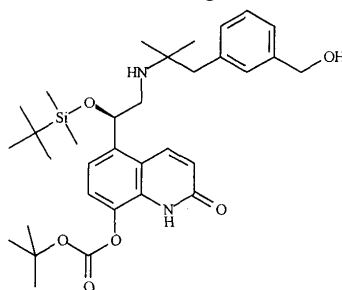
е) (R)-5-(1-(трет-Бутилдиметилсилилокси)-2-(1-(3-(гидроксиметил)фенил)-2-метилпропан-2-иламино)этил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-он



Смесь (R)-8-(бензилокси)-5-(1-(трет-бутилдиметилсилилокси)-2-(1-(3-(гидроксиметил)фенил)-2-метилпропан-2-иламино)этил)хинолин-2(1H)-она (пример 275, стадия d) (0,44 г) и палладия на углероде (10%) (80 мг) в этаноле (30 мл) интенсивно перемешивали при давлении водорода 5 бар (500 кПа) в течение 3 ч. Катализатор отфильтровывали и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,37 г.

m/z 497 (M+H)⁺ (APCI+)

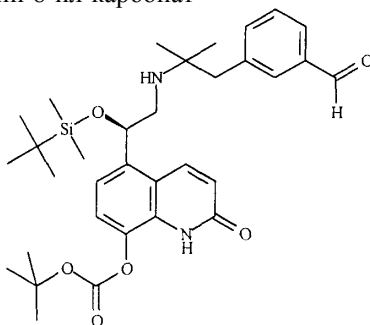
ф) (R)-трет-Бутил-5-(1-(трет-бутилдиметилсилилокси)-2-(1-(3-(гидроксиметил)фенил)-2-метилпропан-2-иламино)этил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-8-ил-карбонат



Раствор (R)-5-(1-(трет-бутилдиметилсилилокси)-2-(1-(3-(гидроксиметил)фенил)-2-метилпропан-2-иламино)этил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-она (пример 275, стадия е) (0,37 г) и ВОС-ангидрида (0,163 г) и триэтиламин (0,208 мл) в этаноле (20 мл) оставляли стоять при комнатной температуре в течение 18 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,44 г.

m/z 597 (M+H)⁺ (APCI+)

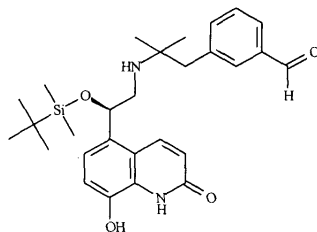
г) (R)-трет-Бутил-5-(1-(трет-бутилдиметилсилилокси)-2-(1-(3-формилфенил)-2-метилпропан-2-иламино)этил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-8-ил-карбонат



Диоксид марганца (0,6 г) добавляли к раствору (R)-трет-бутил-5-(1-(трет-бутилдиметилсилилокси)-2-(1-(3-(гидроксиметил)фенил)-2-метилпропан-2-иламино)этил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-8-ил-карбоната (пример 275, стадия ф) (0,44 г) в дихлорметане (30 мл) и смесь интенсивно перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через диатомовую землю, и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,42 г.

m/z 595 (M+H)⁺ (APCI+)

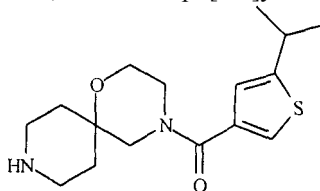
h) (R)-3-(2-(2-(трет-Бутилдиметилсилилокси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этиламино)-2-метилпропил)бензальдегид



Раствор (R)-трет-бутил-5-(1-(трет-бутилдиметилсилилокси)-2-(1-(3-формилфенил)-2-метилпропан-2-иламино)этил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-8-ил-карбоната (пример 275, стадия g) (0,42 г) в метаноле (15 мл) обрабатывали аммиаком (35%-ный водный) (2 мл). Реакционную смесь оставляли стоять в течение 3 ч при 20°C. Растворитель удаляли в потоке азота и остаток распределяли между этилацетатом и рассолом. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические вещества сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,34 г.

m/z 495 (M+H)⁺ (APCI+)

i) (5-Изопропилтиофен-3-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанон

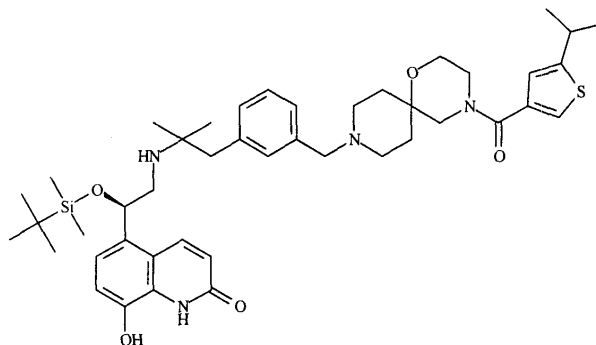


Указанное в подзаголовке соединение получали с использованием способа, аналогичного описанному в примере 22, стадии а) и b), используя 5-изопропилтиофен-3-карбоновую кислоту. На стадии b) остаток не очищали хроматографией.

Неочищенный продукт подвергали азеотропной перегонке с ацетонитрилом (× 2). Остаток распределяли между DCM и 1M водным гидроксидом натрия, водный слой экстрагировали DCM (× 3), и объединенные органические вещества сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,4 г.

m/z 309 (M+H)⁺ (APCI+)

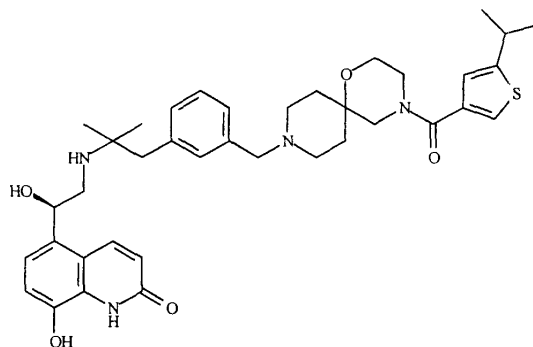
j) (R)-5-(1-(трет-Бутилдиметилсилилокси)-2-(1-(3-((4-(5-изопропилтиофен-3-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенил)-2-метилпропан-2-иламино)этил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-он



Указанное в подзаголовке соединение получали с использованием способа, аналогичного описанному в примере 14, стадия b), используя (R)-3-(2-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этиламино)-2-метилпропил)бензальдегид (0,32 г) (пример 275, стадия h) и (5-изопропилтиофен-3-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанон (0,21 г) (пример 275, стадия i)). Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, 8% метанола в дихлорметане с 1% водного аммиака 880. Чистые фракции упаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,31 г.

m/z 787 (M+H)⁺ (APCI+)

k) (R)-8-Гидрокси-5-(1-гидрокси-2-(1-(3-((4-(5-изопропилтиофен-3-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенил)-2-метилпропан-2-иламино)этил)хинолин-2(1H)-она дитрифторацетат



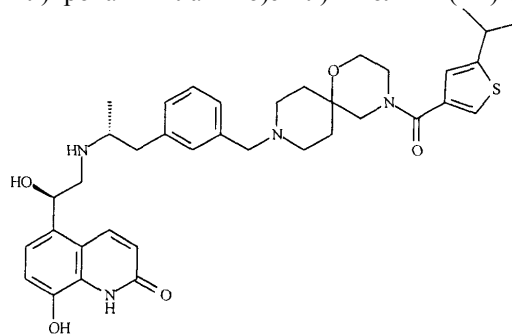
Указанное в заголовке соединение получали с использованием способа, аналогичного описанному в примере 23, стадия b), используя (R)-5-(1-(трет-бутилдиметилсилилокси)-2-(1-(3-((4-(5-изопропилтиофен-3-карбонил)-1-окса-4,9-дизаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенил)-2-метилпропан-2-иламино)этил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-он (0,31 г) (пример 275, стадия j). Выход 0,18 г.

m/z 673 ($M+H$)⁺ (Мультимодовый+)

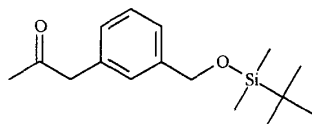
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO, 90°C) δ 9.98 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 10,0$ Гц, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.20 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7.01 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.58 (d, $J = 9,7$ Гц, 1H), 5.37-5.31 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.68-3.63 (m, 2H), 3.55-3.51 (m, 2H), 3.21-2.98 (m, 11H), 2.01 (s, 2H), 1.69 (s, 2H), 1.31-1.24 (m, 12H) плюс 5 обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 276.

8-Гидрокси-5-((R)-1-гидроксипропан-2-ил)-2-((R)-1-(3-((4-(5-изопропилтиофен-3-карбонил)-1-окса-4,9-дизаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенил)пропан-2-иламино)этил)хинолин-2(1H)-она дитрифторацетат



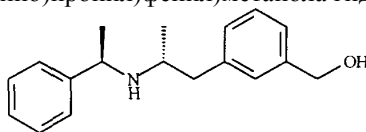
а) 1-(3-((трет-Бутилдиметилсилилокси)метил)фенил)пропан-2-он



Смесь (3-бромбензилокси)(трет-бутил)диметилсилана (16,72 г), изопропенилацетата (9,2 мл), три-*n*-бутилоловометилата (24 мл), палладия(II) ацетата (0,625 г) и три(о-толил)фосфина (1,70 г) в безводном толуоле (65 мл) нагревали при температуре дефлегмации при 100°C в течение 5 ч и затем оставляли охлаждаться в течение ночи. Смесь разбавляли этилацетатом (130 мл) и 4 молярным водным фторидом калия (80 мл) и интенсивно перемешивали в течение 20 мин. Добавляли диатомовую землю и суспензию затем фильтровали через диатомовую землю, хорошо промывая остаток этилацетатом. Объединенный фильтрат и промывки сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме и очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, элюируя изогексаном, 10%-ным дихлорметаном в изогексане и 20%-ным диэтиловым эфиром в изогексане, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде желтого масла. Выход 13,71 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.30 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7.23 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.09 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.14 (s, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.10 (s, 6H).

б) (3-((R)-2-((R)-1-Фенилэтиламино)пропил)фенил)метанола гидрохлорид



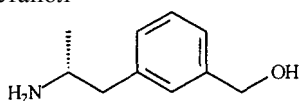
Раствор 1-(3-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)фенил)пропан-2-она (пример 276, стадия а) (6,85 г) в дихлорметане (240 мл) обрабатывали уксусной кислотой (1,27 мл), (R)-(+)-1-фенилэтиламино (2,83 мл) и триацетоксиборгидридом натрия (7,09 г) и полученную суспензию перемешивали при комнатной

температуре в течение ночи. Смесь гасили путем добавления порциями насыщенного водного бикарбоната натрия (120 мл) в течение 5 мин. Двухфазную смесь интенсивно перемешивали в течение 1,75 ч, затем разделяли. Водную фазу экстрагировали дополнительно дихлорметаном и объединенные органические фазы сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали с получением масла. Масло очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, элюируя 10%-ным этанолом в изогексане, с получением силилированного спирта в виде желтого масла (7,21 г). Масло растворяли в растворе HCl /метанол (1М, 20 мл), выдерживали при комнатной температуре в течение 25 мин, затем концентрировали в вакууме. Полученную смолу растирали со смесью метанол/диэтиловый эфир с получением кристаллической суспензии, которую перемешивали в течение 30 мин. Твердое вещество удаляли фильтрацией, хорошо промывали диэтиловым эфиром и перекристаллизовывали три раза из смеси метанол/диэтиловый эфир с получением указанного в подзаголовке соединения в виде белых кристаллов. Выход 1,9 г.

m/z 270 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (APCI+)

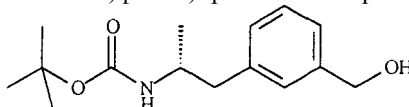
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9.84 (br s, 1H), 9.21 (br s, 1H), 7.69 (d, $J = 6,9$ Гц, 2H), 7.53-7.40 (m, 3H), 7.23 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7.16 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.88 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 5.16 (t, $J = 5,6$ Гц, 1H), 4.69-4.55 (m, 1H), 4.43 (d, $J = 5,4$ Гц, 2H), 3.42-3.30 (m, 1H), 3.04-2.91 (m, 1H), 2.61-2.47 (m, 1H), 1.63 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H), 1.10 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H).

с) (R)-(3-(2-Аминпропил)фенил)метанол



Смесь (3-((R)-2-((R)-1-фенилэтиламино)пропил)фенил)метанола гидрохлорида (пример 276, стадия b) (1,92 г), 20% гидроксида палладия на углероде (0,757 г) и формиата аммония (2,28 г) в этаноле (30 мл) перемешивали при 75°C в течение 1,5 ч, затем оставляли охлаждаться. Суспензию фильтровали через диатомовую землю, хорошо промывая остаток этанолом. Объединенный фильтрат и промывки концентрировали в вакууме с получением бледно-желтой смолы в виде смеси желаемого продукта и дес-гидроксианалога. Выход 1,54 г. Используется непосредственно.

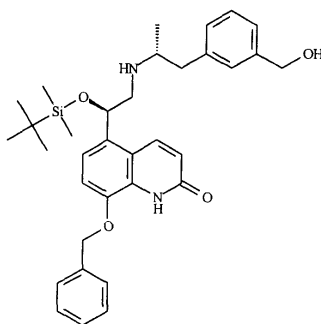
d) (R)-трет-Бутил-1-(3-(гидроксиметил)фенил)пропан-2-илкарбамат



Раствор ди-трет-бутилдикарбоната (2,034 г) в THF (5 мл) добавляли по каплям в течение 20 мин к раствору неочищенного (R)-(3-(2-аминопропил)фенил)метанола пример 276, стадия с) (1,54 г) в THF (10 мл) и воде (10 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение выходных, затем добавляли триэтиламин (3,90 мл). Добавляли по каплям дополнительно ди-трет-бутилдикарбонат (2,013 г) в THF (5 мл) в течение 30 мин. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали в вакууме для удаления THF. Полученную масляную водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом и объединенные экстракты сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали на флэш-диоксиде кремния в вакууме. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, элюируя 35%-ным этилацетатом в изогексане, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,9 г.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.29 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7.25-7.17 (m, 2H), 7.11 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.37 (br s, 1H), 3.91 (br s, 1H), 2.85 (dd, $J = 12,7, 5,0$ Гц, 1H), 2.66 (dd, $J = 13,3, 7,4$ Гц, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.09 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H). Один обмениваемый протон не наблюдался.

е) 8-(Бензилокси)-5-((R)-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)-2-((R)-1-(3-(гидроксиметил)фенил)пропан-2-иламино)этил)хинолин-2(1H)-он

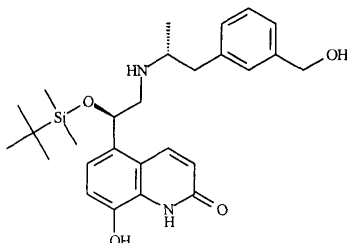


Раствор (R)-трет-бутил-1-(3-(гидроксиметил)фенил)пропан-2-илкарбамата (пример 276, стадия d) (0,78 г) в дихлорметане (20 мл) обрабатывали трифторуксусной кислотой (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин. Добавляли толуол и раствор концентрировали в вакууме. Ос-

таток распределяли между 1М водным NaOH и DCM и фазы разделяли. Водную фазу дважды экстрагировали дополнительным количеством DCM, затем объединенные органические экстракты сушили (MgSO_4) и концентрировали в вакууме с получением (R)-(3-(2-аминопропил)фенил)метанола в виде бесцветного масла, которое медленно кристаллизовалось в белое твердое вещество при стоянии (0,442 г). Смесь (R)-(3-(2-аминопропил)фенил)метанола (0,223 г), (R)-8-(бензилокси)-5-(2-бром-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)хинолин-2(1H)-она (0,72 г), йодида натрия (0,219 г) и основания Хюнига (0,77 мл) в ацетонитриле (3 мл) нагревали при температуре дефлегмации в атмосфере азота в течение ночи. Добавляли дополнительно (R)-(3-(2-аминопропил)фенил)метанол (0,219 г), основание Хюнига (0,51 мл) и ацетонитрил (2 мл), и смесь нагревали при температуре дефлегмации в течение второй ночи. Охлажденную реакционную смесь разбавляли этилацетатом, дважды промывали водой, один раз рассолом, затем сушили (MgSO_4) и концентрировали на флэш-диоксиде кремния в вакууме. Полученный порошок очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, элюируя 5%-ным триэтиламин в этилацетате, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде бледно-желтой пены. Выход 0,525 г.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.37 (br s, 1H), 8.46 (d, $J = 9,7$ Гц, 1H), 7.69-7.56 (m, 5H), 7.39-7.22 (m, 4H), 7.17 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7.12 (d, $J = 6,7$ Гц, 1H), 6.82 (d, $J = 10,0$ Гц, 1H), 5.37 (d, $J = 2,1$ Гц, 2H), 5.26 (dd, $J = 7,4, 5,6$ Гц, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.24 (dd, $J = 11,4, 7,6$ Гц, 1H), 3.05 (q, $J = 6,5$ Гц, 1H), 2.93 (dd, $J = 11,4, 5,5$ Гц, 1H), 2.84 (dd, $J = 13,6, 7,0$ Гц, 1H), 2.74 (dd, $J = 13,2, 6,8$ Гц, 1H), 1.25 (d, $J = 6,2$ Гц, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.24 (s, 3H), 0.00 (s, 3H). Два обмениваемых протона не наблюдались.

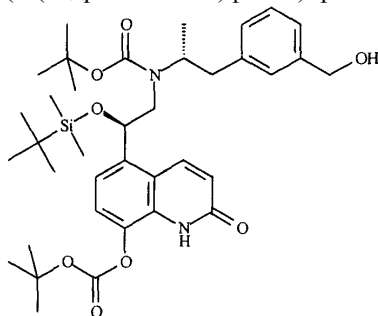
f) 5-((R)-1-(трет-Бутилдиметилсилилокси)-2-((R)-1-(3-(гидроксиметил)фенил)пропан-2-иламино)этил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-он



Смесь 8-(бензилокси)-5-((R)-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)-2-((R)-1-(3-(гидроксиметил)фенил)пропан-2-иламино)этил)хинолин-2(1H)-она (пример 276, стадия e) (0,52 г) и катализатора 10% палладия на углероде (0,102 г) в этаноле (36 мл) гидрировали при комнатной температуре и при давлении водорода 5 бар (500 кПа) в течение 1,5 ч, затем гидрировали при комнатной температуре и при давлении водорода 1 бар (100 кПа) в течение ночи. Смесь фильтровали через диатомовую землю, хорошо промывая катализатор этанолом, и объединенный фильтрат и промывки концентрировали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,42 г. Вещество использовали непосредственно на следующей стадии.

m/z 483 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (APCI+)

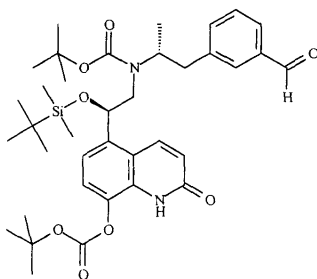
g) трет-Бутил-(R)-2-(8-(трет-бутоксикарбонилокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил((R)-1-(3-(гидроксиметил)фенил)пропан-2-ил)карбамат



5-((R)-1-(трет-Бутилдиметилсилилокси)-2-((R)-1-(3-(гидроксиметил)фенил)пропан-2-иламино)этил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-он (пример 276, стадия f) (0,42 г) растворяли в этаноле (25 мл), обрабатывали триэтиламином (0,26 мл) и ди-трет-бутилдикарбонатом (0,201 г) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Добавляли дополнительно ди-трет-бутилдикарбонат (0,203 г) и триэтиламин (0,13 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем ее концентрировали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,609 г. Вещество использовали непосредственно на следующей стадии.

m/z 683 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (APCI+)

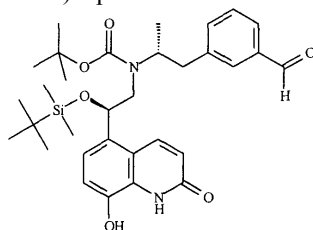
h) трет-Бутил-(R)-2-(8-(трет-бутоксикарбонилокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил((R)-1-(3-формилфенил)пропан-2-ил)карбамат



трет-Бутил-(R)-2-(8-(трет-бутоксикарбонилокси)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-5-ил)-2-(трет-бутил-диметилсилилокси)этил((R)-1-(3-(гидроксиметил)фенил)пропан-2-ил)карбамат (пример 276, стадия g) (0,609 г) растворяли в дихлорметане (30 мл), обрабатывали оксидом марганца (IV) (0,791 г) и полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение выходных. Добавляли дополнительно оксид марганца (IV) (0,801 г) и суспензию перемешивали в течение дополнительных 4 ч. Смесь фильтровали через диатомовую землю, хорошо промывая остаток DCM, и объединенный фильтрат и промывки концентрировали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,521 г. Вещество использовали непосредственно на следующей стадии.

m/z 681 (M+H)⁺ (APCI+)

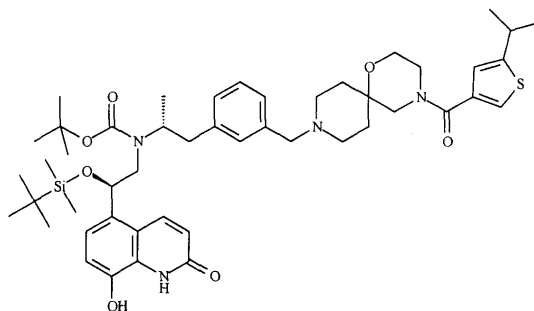
i) трет-Бутил-(R)-2-(трет-бутилдиметилсилилокси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-5-ил)этил((R)-1-(3-формилфенил)пропан-2-ил)карбамат



трет-Бутил-(R)-2-(8-(трет-бутоксикарбонилокси)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-5-ил)-2-(трет-бутил-диметилсилилокси)этил((R)-1-(3-формилфенил)пропан-2-ил)карбамат (пример 276, стадия h) (0,521 г) суспендировали в метаноле (20 мл) и обрабатывали водным аммиаком '880' (2,5 мл) с получением суспензии, которую перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь концентрировали путем продувания потоком азота и остаток распределяли между этилацетатом, водой и рассолом, и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом и объединенные органические фазы промывали рассолом, сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,476 г. Вещество использовали непосредственно на следующей стадии.

m/z 581 (M+H)⁺ (APCI+)

j) трет-Бутил-(R)-2-(трет-бутилдиметилсилилокси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-5-ил)этил((R)-1-(3-((4-(5-изопропилтиофен-3-карбонил)-1-окса-4,9-дизаспиرو[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенил)пропан-2-ил)карбамат

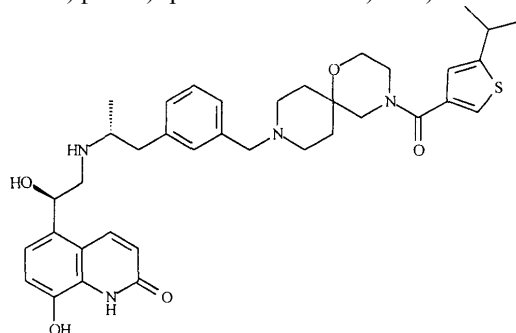


трет-Бутил-(R)-2-(трет-бутилдиметилсилилокси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-5-ил)этил((R)-1-(3-формилфенил)пропан-2-ил)карбамат (пример 276, стадия i) (0,476 г) обрабатывали (5-изопропилтиофен-3-ил)(1-окса-4,9-дизаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанолом (пример 275, стадия i) (0,296 г), N-метил-2-пирролидиноном (20 мл), уксусной кислотой (0,052 мл) и триацетоксиборгидридом натрия (0,294 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор вливали в смесь насыщенного раствора бикарбоната натрия и воды и экстрагировали три раза диэтиловым эфиром. Объединенные экстракты промывали водой и рассолом, сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме, затем очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью NEt₃:MeOH:DCM 1:5:94, с получением указанного в подзаголовке соединения. Выход 0,471 г.

m/z 874 (M+H)⁺ (APCI+)

k) 8-Гидрокси-5-((R)-1-гидрокси-2-((R)-1-(3-((4-(5-изопропилтиофен-3-карбонил)-1-окса-4,9-

диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенил)пропан-2-иламино)этил)хинолин-2(1H)-она дитрифторацетат



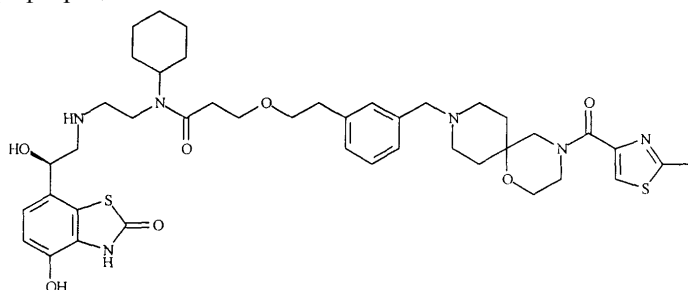
Раствор трет-бутил-(R)-2-(трет-бутилдиметилсилилокси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил((R)-1-(3-((4-(5-изопропилтиофен-3-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенил)пропан-2-ил)карбамата (пример 276, стадия j) (0,465 г) в муравьиной кислоте (25 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем разбавляли толуолом и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в смеси воды и ацетонитрила (11 мл), фильтровали и очищали посредством препаративной HPLC (Sunfire, Градиент: 5-50% ацетонитрила в 0,2% водной TFA). Фракции, содержащие продукт, концентрировали в вакууме и совместно упаривали из ацетонитрила три раза с получением бесцветного остатка. Остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением твердого вещества, которое собирали фильтрацией, промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме при комнатной температуре с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,234 г.

m/z 659 (M+H)⁺ (APCI+)

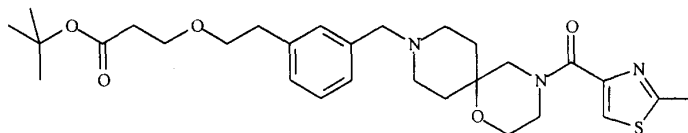
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO, 90°C) δ 8.20-8.13 (m, 1H), 7.48 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 7.46-7.31 (m, 4H), 7.20-7.13 (m, 1H), 7.00 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.56 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 5.37 (t, J = 6,4 Гц, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.70-3.62 (m, 2H), 3.62-3.50 (m, 3H), 3.49-3.36 (m, 2H), 3.30-2.98 (m, 8H), 2.81-2.71 (m, 1H), 2.12-1.93 (m, 2H), 1.81-1.60 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6,7 Гц, 6H), 1.20-1.13 (m, 3H). Шесть обмениваемых протонов не наблюдались.

Пример 277.

(R)-N-Циклогексил-N-(2-(2-гидрокси-2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]тиазол-7-ил)этил-амино)этил)-3-(3-((4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенэтокси)пропанамида дитрифторацетат

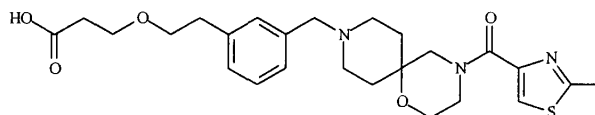


а) трет-Бутил-3-(3-((4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенэтокси)пропанoат



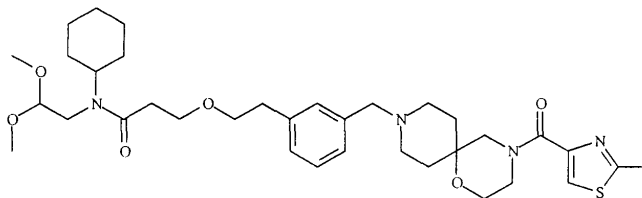
Тритон-В (0,094 мл) добавляли к раствору (9-(3-(2-гидроксиэтил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-метилгиазол-4-ил)метанона (пример 6, стадия b) (1,72 г) в толуоле (30 мл). Смесь концентрировали в вакууме и охлаждали до 0°C. трет-Бутилакрилат (0,671 мл) добавляли в течение 1 мин и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (50 мл) и органический слой промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл), рассолом (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения. Вещество использовали непосредственно на следующей стадии.

б) 3-(3-((4-(2-Метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенэтокси)пропановая кислота



трет-Бутил-3-(3-((4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенэтокси)пропаноат (пример 277, стадия а) растворяли в DCM (10 мл) и добавляли TFA (2 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч, затем упаривали. Остаток подвергали азеотропной перегонке с толуолом и снова растворяли в MeCN (10 мл). Это наносили на картридж SCX (50 г, Varian), который был предварительно увлажнен MeCN. Картридж промывали MeCN (100 мл) и элюировали водным аммиаком 880 в MeCN (1:4, 100 мл). Элюент упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения. Вещество использовали непосредственно на следующей стадии.

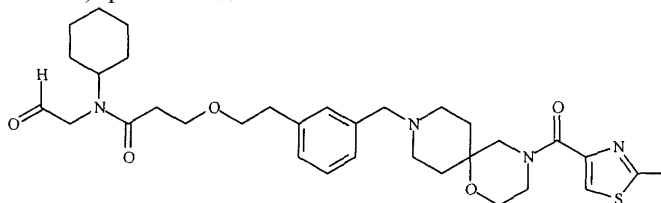
с) N-Циклогексил-N-(2,2-диметоксиэтил)-3-(3-((4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенэтокси)пропанамид



3-(3-((4-(2-Метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенэтокси)пропановую кислоту (пример 277, стадия b) растворяли в DMF (10 мл) и добавляли N-(2,2-диметоксиэтил)циклогексанамина (WO 2008075025) (0,93 г), триэтиламин (2,88 мл) и ТЗР (3,95 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и распределяли между водой (100 мл) и этилацетатом (100 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл). Объединенные органические вещества промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (100 мл), рассолом (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на диоксиде кремния, элюируя градиентом от 47,5:47,5:5 этилацетат:изогексан:триэтиламин до 95:5 этилацетат:триэтиламин, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде бесцветного масла. Выход 0,9 г.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO, 90°C) δ 7.85 (s, 1H), 7.26-7.05 (m, 4H), 4.46-4.37 (m, 1H), 3.68-3.55 (m, 11H), 3.43 (s, 2H), 3.33-3.22 (m, 8H), 2.77 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.56 (t, J = 6,7 Гц, 2H), 2.38-2.32 (m, 4H), 1.78-1.65 (m, 4H), 1.63-1.42 (m, 6H), 1.33-1.19 (m, 2H), 1.15-1.00 (m, 2H).

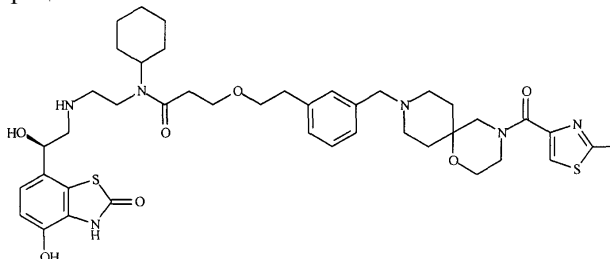
d) N-Циклогексил-3-(3-((4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенэтокси)-N-(2-оксоэтил)пропанамид



пара-Толуолсульфоновую кислоту (1384 мг) добавляли к раствору N-циклогексил-N-(2,2-диметоксиэтил)-3-(3-((4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенэтокси)пропанамид (пример 277, стадия с) (683 мг) в DCM (10 мл) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 ч. Осторожно добавляли раствор бикарбоната натрия (насыщенный, 10 мл) и смесь перемешивали до тех пор, пока не прекратится выделение пузырьков (10 мин). Реакционную смесь разбавляли DCM (50 мл) и водный слой отделяли. Органический слой промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (2 × 20 мл), рассолом (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения.

m/z 611 (M+H)⁺ (APCI⁺)

e) (R)-N-Циклогексил-N-(2-(2-гидрокси-2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]тиазол-7-ил)этиламино)этил)-3-(3-((4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенэтокси)пропанамидатрифторацетат



Раствор N-циклогексил-3-(3-((4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенэтокси)-N-(2-оксоэтил)пропанамид (пример 277, стадия d) (0,122 г) в метаноле (3 мл) добавляли к смеси (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она, HCl (WO

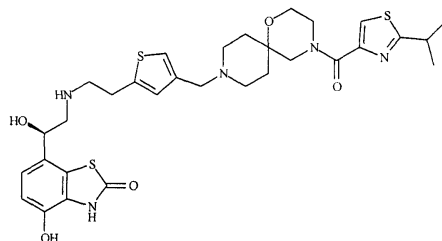
2007027134, пример 1, стадия d) (0,079 г) и уксусной кислоты (0,011 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин, затем охлаждали до 0°C. Затем добавляли цианоборгидрид натрия (0,019 г), и смесь оставляли нагреваться до окружающей среды температура и перемешивали в течение 2 ч. Растворитель выпаривали и остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью от 95:5:0,5 до 89:10:1 DCM:MeOH:водный аммиак 880. Фракции, содержащие продукт, объединяли, упаривали и очищали посредством HPLC (Sunfire, Градиент: 5-40% ацетонитрила в 0,2% водной TFA). Фракции, содержащие продукт, объединяли, упаривали и растирали с диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,085 г.

m/z 821 (M+H)⁺ (Мультимодовый+)

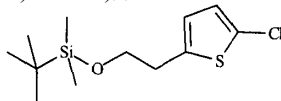
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO, 90°C) δ 11.26 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.41-7.28 (m, 4H), 6.93 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6.77 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4.89 (dd, J = 8,7, 4,1 Гц, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.74-3.43 (m, 13H), 3.29-2.98 (m, 8H), 2.83 (t, J = 6,7 Гц, 2H), 2.71-2.56 (m, 5H), 1.98-1.01 (m, 14H). 5 обменяемых протонов не наблюдались.

Пример 278.

(R)-4-Гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(2-(4-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)тиофен-2-ил)этиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она дитрифторацетат



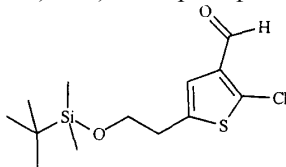
а) трет-Бутил(2-(5-хлортиофен-2-ил)этокси)диметилсилан



N-Хлорсукцинимид (0,83 г) добавляли порциями к раствору трет-бутилдиметил(2-(тиофен-2-ил)этокси)силана (1,5 г) (пример 4, стадия а) в хлороформе (50 мл) и нагревали до температуры дефлегмации в течение 3 суток. Желтый раствор разбавляли DCM (100 мл) и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (2×100 мл), рассолом (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Остаток очищали посредством хроматографии на диоксиде кремния, элюируя изогексаном. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения в виде прозрачного масла. Выход 1 г.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6.69 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 6.57-6.54 (m, 1H), 3.75 (t, J = 6,5 Гц, 2H), 2.89 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.01 (s, 6H).

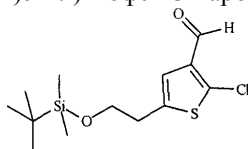
б) 5-(2-(трет-Бутилдиметилсилилокси)этил)-2-хлортиофен-3-карбальдегид



трет-Бутил(2-(5-хлортиофен-2-ил)этокси)диметилсилан (0,8 г) (пример 278, стадия а) добавляли по каплям в течение 5 мин к перемешиваемому раствору бутиллития (2,5 М в гексанах, 1,7 мл) и 2,2,6,6-тетраметилпиперидина (0,73 мл) в THF (25 мл) при -78°C. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч и добавляли DMF (0,67 мл). Смесь перемешивали в течение еще 1 ч и оставляли нагреваться до КТ. Реакционную смесь осторожно вливали в раствор HCl (0,5M, 200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические растворы промывали водой (2×100 мл), рассолом (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Полученное масло очищали посредством хроматографии на диоксиде кремния, элюируя градиентом изогексана до 5% эфира в изогексане. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения в виде прозрачного масла. Выход (0,8 г).

¹ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.98 (s, 1H), 7.06-7.04 (m, 1H), 3.79 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 2.95-2.85 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.05 (s, 6H)

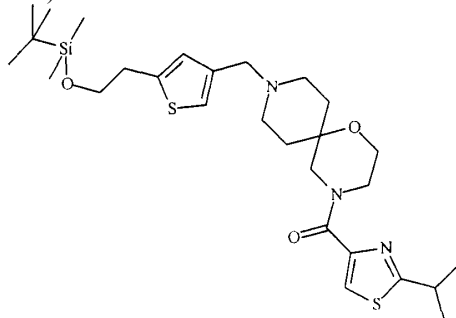
с) 5-(2-(трет-Бутилдиметилсилилокси)этил)тиофен-3-карбальдегид



5-(2-(трет-Бутилдиметилсилокси)этил)-2-хлортиофен-3-карбальдегид (0,8 г) (пример 278, стадия b) в смеси этанола (50 мл) и триэтиламина (0,91 мл) с катализатором 10% палладия на углеороде (0,28 г) интенсивно перемешивали при давлении водорода 4 бар (400 кПа) в течение 18 ч. Смесь фильтровали через целит и набивку фильтра промывали этанолом (50 мл). Объединенный фильтрат и промывки упаривали и подвергали азеотропной перегонке с толуолом (20 мл) с получением желтого масла. Масло растворяли в DCM (100 мл), добавляли диоксид марганца (2,3 г) и полученную суспензию кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Смесь фильтровали через целит и набивку фильтра промывали DCM (50 мл). Объединенный фильтрат и промывки упаривали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения в виде желтого масла. Выход 0,6 г.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9.80 (s, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 3.80 (t, J = 62 Гц, 2H). 2.99 (t, J = 5,9 Гц, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,01 (s, 6H) + один Н скрыт пиком растворителя.

d) (9-((5-(2-(трет-Бутилдиметилсилокси)этил)тиофен-3-ил)метил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанон

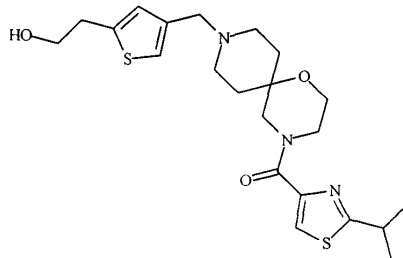


5-(2-(трет-Бутилдиметилсилокси)этил)тиофен-3-карбальдегид (0,6 г) (пример 278, стадия c) добавляли к (2-изопропилтиазол-4-ил)(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанону (0,94 г) (пример 22, стадия b) в смеси N-метил-2-пирролидинона (5 мл) и уксусной кислоты (0,13 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,71 г) и смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь вливали в воду (100 мл), pH корректировали до 8, используя насыщенный раствор бикарбоната натрия, и полученный водный раствор экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические растворы промывали водой (3×100 мл), рассолом (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток очищали посредством хроматографии на диоксиде кремния, элюируя градиентом от 77,5:17,5:5 изогексан:этилацетат:триэтиламин до 47,5:47,5:5 изогексан:этилацетат:триэтиламин. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения в виде прозрачного масла. Выход 0,8 г.

564 (M+H)⁺ (APCI).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$, 90°C) δ 7.91 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.79 (t, J = 6,3 Гц, 2H), 3.69-3.55 (m, 4H), 3.41-3.27 (m, 3H), 2.92 (td, J = 6,3, 0,8 Гц, 2H), 2.42-2.23 (m, 6H), 1.75-1.64 (m, 2H), 1.59-1.47 (m, 2H), 1.37 (d, J = 6,9 Гц, 6H), 0,89 (s, 9H), 0 (s, 6H)

e) (9-((5-(2-Гидроксиэтил)тиофен-3-ил)метил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанон



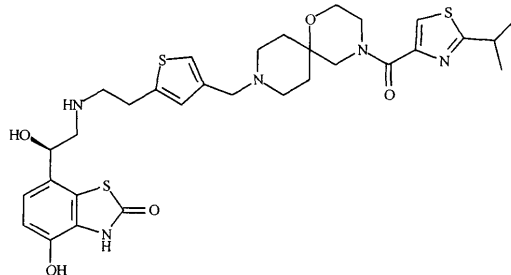
Тетрабутиламмония фторид (1M в тетрагидрофуране, 2,1 мл) добавляли к раствору (9-((5-(2-(трет-бутилдиметилсилокси)этил)тиофен-3-ил)метил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанона (пример 278, стадия d) (0,80 г) в тетрагидрофуране (10 мл). Через 2 ч раствор упаривали в вакууме и остаток распределяли между насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и этилацетатом (50 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические растворы промывали рассолом (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток очищали посредством хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью этилацетат:триэтиламин, 20:1. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения в виде смолы. Выход 0,61 г.

450 (M+H)⁺ (APCI).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$, 90°C) δ 7.90 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.41 (t, J = 5,1 Гц, 1H), 3.72-3.55 (m, 4H), 3.41-3.24 (m, 3H), 3.00 (s, 2H), 2.88 (t, J = 6,7 Гц, 2H), 2.43-2.26 (m, 6H), 1.75-1.30 (m,

10H)

f) (R)-4-Гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(2-(4-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспи-ро[5.5]ундекан-9-ил)метил)тиофен-2-ил)этиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она дитрифторацетат



Раствор (9-((5-(2-гидроксиэтил)тиофен-3-ил)метил)-1-окса-4,9-дiazаспи-ро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанона (0,35 г) (пример 278, стадия e) в дихлорметане (10 мл) обрабатывали трифторуксусной кислотой (0,06 мл), затем периодином Десса-Мартин (0,56 г) и полученную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным раствором тиосульфата натрия (10 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и этилацетатом (10 мл) и интенсивно перемешивали в течение 5 мин. Смесь экстрагировали этилацетатом (2 × 30 мл). Объединенные органические растворы промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, обрабатывали уксусной кислотой (0,09 мл), и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (5 мл) и затем добавляли (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она гидрохлорид (WO 2007027134, пример 1, стадия d) (0,15 г) и смесь перемешивали в течение 5 мин до охлаждения в ледяной бане. Затем добавляли цианоборгидрид натрия (0,07 г) и смесь оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение ночи.

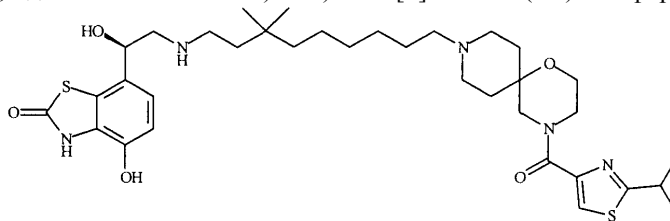
Растворитель выпаривали в вакууме. Очистку осуществляли посредством хроматографии на диоксиде кремния, элюируя градиентом от 94,5:5:0,5 до 89:10:1 ВСМ:метанол:водный аммиак '880'. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали в вакууме. Дополнительную очистку осуществляли посредством препаративной HPLC (Sunfire™, Градиент: 10-30% ацетонитрила в 0,2% водной TFA). Фракции, содержащие продукт, объединяли, упаривали в вакууме, подвергали азеотропной перегонке с ацетонитрилом, и остаток растирали с эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,10 г.

m/z 658 (M+H)⁺ (Мультимодовый)

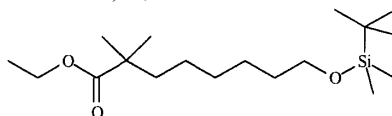
¹H ЯМР (500 МГц, D₆-DMSO) δ 11.68 (s, 1H), 10.42-10.01 (m, 2H), 9.06 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.92 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6.79 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.94-4.86 (m, 1H), 4.42-4.23 (m, 2H), 3.82-3.48 (m, 6H), 3.34-2.91 (m, 11H), 2.14-2.02 (m, 2H), 1.83-1.59 (m, 2H), 1.33 (d, J = 6,8 Гц, 6H)

Пример 279.

(R)-4-Гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(9-(4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспи-ро[5.5]ундекан-9-ил)-3,3-диметилнонилами-но)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она формиат



а) Этил-8-(трет-бутилдиметилсилилокси)-2,2-диметилоктаноат

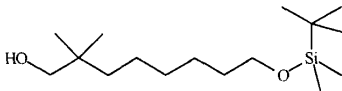


н-Бутиллития (32,8 мл) добавляли к раствору диизопропиламина (1М в толуоле, 11,64 мл) в THF (60 мл) при температуре от 0 до 5°C в течение 15 мин и эту смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до -78°C, затем добавляли по каплям этиловый эфир изомасляной кислоты (10 мл) в течение 15 мин. Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, затем добавляли по каплям (6-бромгексил)-трет-бутилдиметилсилан (23 мл) и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение дополнительных 60 мин. Охлаждающую баню удаляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем вливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 300 мл). Объединенные органические слои промывали водой (250 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали с получением неочищенного продукта. Очистку осуществляли посредством хроматографии на диоксиде кремния, элюируя 0-40%-ным этилацетатом в

циклогексане, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде бледно-янтарной жидкости. Выход 20 г.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 4.11 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H); 3.59 (t, $J = 6,6$ Гц, 2H); 1.54-1.45 (m, 4H); 1.35-1.18 (m, 9H); 1.15 (s, 6H); 0,89 (s, 9H); 0,05-0,03 (m, 6H).

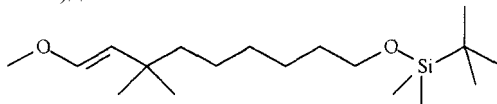
b) 8-(трет-Бутилдиметилсилилокси)-2,2-диметилоктан-1-ол



Этил-8-(трет-бутилдиметилсилилокси)-2,2-диметилоктаноат (пример 279, стадия a) (20 г) в сухом эфире в атмосфере азота (300 мл) охлаждали до 0°C в ледяной бане, затем добавляли по каплям диизобутилалюминия гидрид (1М в толуоле, 133 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем гасили насыщенным водным тартратом калия-натрия (сегнетова соль (Rochelle's salt), 400 мл) и перемешивали в течение ночи. Смесь экстрагировали этилацетатом (3×300 мл), затем объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Очистку осуществляли посредством хроматографии на диоксиде кремния, элюируя 0-20%-ным этилацетатом в циклогексане, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде бесцветной жидкости. Выход 10,11 г.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 3.60 (t, $J = 6,6$ Гц, 2H); 3.31 (s, 2H); 1.56-1.46 (m, 2H); 1.38-1.18 (m, 8H); 0,89 (s, 9H); 0,86 (s, 6H); 0,06-0,03 (m, 6H) плюс один обмениваемый протон не наблюдался.

с) Смесь (Е)-трет-Бутил(9-метокси-7,7-диметилнон-8-енилокси)диметилсилана и (Z)-трет-Бутил(9-метокси-7,7-диметилнон-8-енилокси)диметилсилана



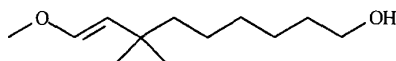
Оксалилхлорид (5,9 мл) добавляли при -70°C к раствору диметилсульфоксида (4,98 мл) в сухом дихлорметане (60 мл) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Добавляли по каплям 8-(трет-бутилдиметилсилилокси)-2,2-диметилоктан-1-ол (пример 279, стадия b) (10,11 г), растворенный в дихлорметане (20 мл) и смесь оставляли перемешиваться в течение 1 ч. Затем добавляли триэтиламин (19,4 мл) и перемешивание продолжали в течение 1 ч. Охлаждающую баню удаляли и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры, при которой добавляли DCM (15 мл). 1 н. HCl добавляли по каплям для растворения солей, присутствующих в реакционной смеси, и слои разделяли. Водный слой экстрагировали DCM (2×250 мл), затем объединенные органические слои промывали насыщенным водным карбонатом натрия (250 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением оранжевой жидкости. Остаток фильтровали через короткую набивку диоксида кремния, используя диэтиловый эфир в качестве элюента, с получением 8-(трет-бутил-диметилсиланилокси)-2,2-диметил-октаноля в виде желтой жидкости, которую использовали без дополнительной очистки.

трет-Бутилат калия (15,3 г) и (метоксиметил)трифенилфосфония хлорид (48 г) в сухом THF (350 мл) охлаждали до 0°C и перемешивали в течение 30 мин. S-(трет-Бутил-диметилсиланилокси)-2,2-диметил-октаноля (10,03 г) растворяли в сухом THF (150 мл) и добавляли к реакционной смеси, которую затем перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин перед добавлением насыщенного раствора бикарбоната натрия (300 мл) с последующей экстракцией диэтиловым эфиром (3×300 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (300 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали под вакуумом с получением неочищенного продукта.

Добавляли циклогексан (300 мл) и смесь перемешивали в течение 5 мин. Растворитель сливали и данный способ повторяли. В результате выпаривания циклогексанового слоя получали желтую жидкость с некоторым количеством присутствующего белого твердого вещества. Твердое вещество удаляли фильтрацией, затем фильтрат очищали посредством хроматографии на диоксиде кремния, элюируя 0-40%-ным этилацетатом в циклогексане. Дополнительную очистку осуществляли путем растворения вещества (3,2 г) в ацетоне (50 мл), обработки йодидом натрия (3,05 г), затем смолой Меррифилда (Merrifield) (6,4 г) и перемешивания смеси в течение выходных. Смолу фильтровали и промывали ацетоном (100 мл), DCM (50 мл) и метанолом (50 мл). Фильтрат упаривали и переносили в DCM (200 мл), промывали водой (2×60 мл) и органический слой сушили над сульфатом магния и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в подзаголовке продукта в виде бледно-желтой жидкости и в виде смеси цис/транс-изомеров. Выход 2,6 г.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6.16 (d, $J = 12,9$ Гц, 0,6H); 5.69 (d, $J = 7,0$ Гц, 0,4H); 4.73 (d, $J = 12,9$ Гц, 0,6H); 4.09 (d, $J = 7,0$ Гц, 0,4H); 3.61-3.56 (m, 2H); 3.53-3.47 (m, 3H); 1.56-1.45 (m, 2H); 1.38-1.16 (m, 8H); 1.05 (d, $J = 10,1$ Гц, 3H); 0,97 (s, 3H); 0,92-0,86 (m, 9H); 0,06-0,02 (m, 6H).

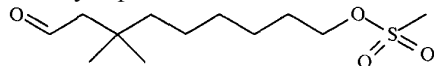
d) Смесь (Е)-9-метокси-7,7-диметилнон-8-ен-1-ола и (Z)-9-метокси-7,7-диметилнон-8-ен-1-ола



(Е)-трет-Бутил(9-метокси-7,7-диметилнон-8-енилокси)диметилсилан (пример 279, стадия с) (2,57 г) растворяли в тетрагидрофуране (60 мл) и добавляли тетрабутиламмония фторид (16,4 мл) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (3 × 100 мл). Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением указанного в подзаголовке соединения в виде бледно-желтой жидкости и в виде смеси цис/транс-изомеров, которую использовали без дополнительной очистки. Выход 1,2 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6.16 (d, J = 12,9 Гц, 0,5H); 5.70 (d, J = 7,0 Гц, 0,5H); 4.74 (d, J = 12,9 Гц, 0,5H); 4.11 (d, J = 7,0 Гц, 0,5H); 3.68-3.61 (m, 2H); 3.52 (s, 1.5H); 3.49 (s, 1.5H); 1.62-1.51 (m, 2H); 1.40-1.21 (m, 8H); 1.07 (s, 3H); 0,98 (s, 3H) плюс один обмениваемый протон не наблюдался.

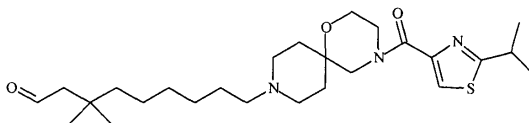
е) 7,7-Диметил-9-оксононилметансульфонат



Смесь (Е)-9-метокси-7,7-диметилнон-8-ен-1-ола и (Z)-9-метокси-7,7-диметилнон-8-ен-1-ола (пример 279, стадия d) (1,6 г) растворяли в дихлорметане (15 мл) и добавляли триэтиламин (1,33 мл), затем смесь охлаждали до 0°C в ледяной бане в атмосфере аргона. Добавляли по каплям метансульфонилхлорид (0,68 мл) в течение 5 мин и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин и затем при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь промывали рассолом (2 × 30 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Очистку осуществляли посредством хроматографии на диоксиде кремния, элюируя 0-100%-ным этилацетатом в циклогексане, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде бесцветного масла. Выход 1,2 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9.85-9.81 (m, 1H); 4.25-4.18 (m, 2H); 3.00 (s, 3H); 2.25 (m, 2H); 1.80-1.69 (m, 2H); 1.47-1.37 (m, 2H), 1.31 (s, 6H); 1.05-1.01 (m, 6H).

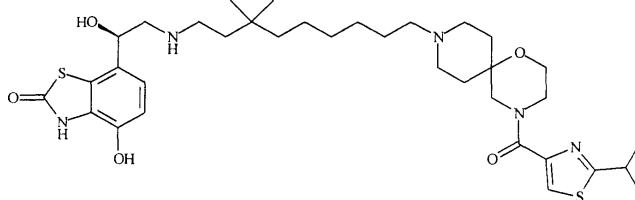
ф) 9-(4-(2-Изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-3,3-диметилнонаналь



(2-Изопропилтиазол-4-ил)-(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундец-4-ил)метанон (0,262 г) (полученный из трифторацетатной соли, как в примере 102, стадия с) растворяли в ацетонитриле (4 мл) и добавляли триэтиламин (0,22 мл). Этот раствор затем добавляли к раствору 7,7-диметил-9-оксононилметансульфоната (пример 279, стадия е) (0,291 г) в ацетонитриле (4 мл) и полученную смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Растворители удаляли под вакуумом. Очистку осуществляли посредством хроматографии на диоксиде кремния, элюируя 0-10%-ным метанолом в DCM, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде бесцветного масла. Выход 0,361 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9.80-9.77 (m, 1H); 7.81 (s, 1H); 4.12-3.80 (m, 2H); 3.73 (s, 3H); 3.68-3.58 (m, 1H); 3.34-3.22 (m, 1H); 2.90-2.33 (m, 6H); 2.21 (d, J = 3,17 Гц, 2H); 1.99-1.65 (m, 6H); 1.63-1.47 (m, 2H); 1.37 (d, J = 6,9 Гц, 6H); 1.31-1.20 (m, 6H); 1.00 (s, 6H).

г) (R)-4-Гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(9-(4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-3,3-диметилнониламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-он, формат



Уксусную кислоту (0,035 мл) добавляли к перемешиваемому раствору 9-(4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-3,3-диметилнонанала (пример 279, стадия f) (195 мг) и (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она гидрохлорида (WO 2007027134, пример 1, стадия d) (161 мг) в метаноле (10 мл) и через минуту добавляли цианоборгидрид натрия (51 мг), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Смесь концентрировали и затем распределяли между THF (12 мл) и смесью рассола и насыщенного раствора бикарбоната натрия (10:1, 12 мл). Слои разделяли и органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Полученное вещество очищали посредством препаративной HPLC (Phenomenex Gemini®, Градиент: 5-40% ацетонитрила в 0,1%-ной водной муравьиной кислоте). Фракции, содержащие продукт, объединяли и подвергали лиофильной сушке с получением указанного в заголовке соединения в виде

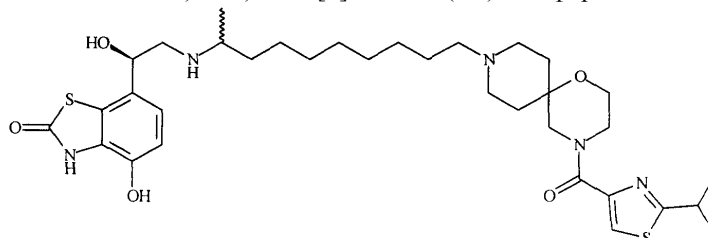
белого твердого вещества. Выход 0,038 г.

m/z 688 (M+H)⁺

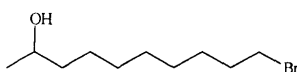
¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 80°C): 6.8.12 (s, 1.6H); 7.89 (s, 1H); 6.88 (d, J = 8,3 Гц, 1H); 6.70 (d, J = 8,3 Гц, 1H); 4.59 (t, J = 6,2 Гц, 1H); 3.64 (d, J = 9,5 Гц, 6H); 2.75 (d, J = 6,7 Гц, 2H); 2.61-2.53 (m, 2H); 2.40-2.21 (m, 6H); 1.72-1.63 (m, 2H); 1.58-1.47 (m, 2H); 1.43-1.30 (m, 10H); 1.29-1.09 (m, 8H); 0,82 (s, 6H) плюс один сигнал, скрытый растворителем, и четыре обмениваемых протона не наблюдались.

Пример 280.

(R)-4-Гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(10-(4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)декан-2-иламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она формиат



а) 10-Бромдекан-2-ол

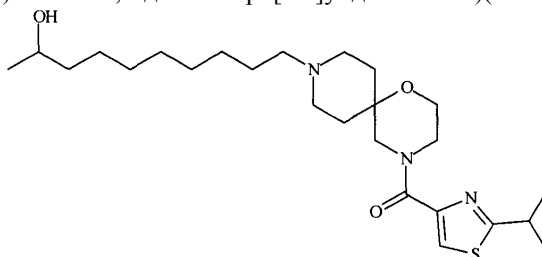


К раствору 9-бром-нонан-2-ола (1,7 г) в DCM (100 мл) добавляли диизопропилэтиламин (3,91 мл), затем DMSO (1,62 мл) и смесь охлаждали до -14°C, затем добавляли порциями комплекс триоксида серы и пиридина (3,64 г). Смесь перемешивали в течение 30 мин, затем оставляли стоять в течение ночи. Добавляли воду и фазы разделяли. Органический слой промывали 1М гидросульфатом натрия (× 3), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и рассолом. Органическую фазу отделяли и сушили, используя гидрофобную фритту, затем упаривали с получением альдегида в виде желтой жидкости (2,32 г).

К раствору альдегида (750 мг) в сухом эфире (20 мл) при 0°C добавляли по каплям метиллитий (1,6М в эфире, 2,1 мл). Через 45 мин смесь вливали в 2М серную кислоту при перемешивании и фазы разделяли. Органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Очистку осуществляли посредством хроматографии на диоксиде кремния, элюируя 0-30%-ным этилацетатом в циклогексане, с получением указанного в заголовке соединения в виде жидкость соломенного цвета. Выход 0,286 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3.83-3.75 (m, 1H); 3.41 (t, J = 6,9 Гц, 2H); 1.90-1.80 (m, 2H); 1.50-1.37 (m, 6H); 1.36-1.26 (s, 6H); 1.19 (d, J = 6,2 Гц, 3H) плюс один обмениваемый протон не наблюдался.

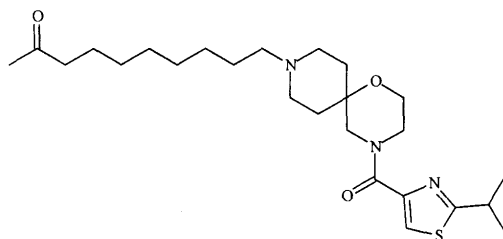
б) (9-(9-Гидроксидецил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанон



(2-Изопропилтиазол-4-ил)-(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)метанона трифторацетат (пример 22, стадия б) (500 мг) наносили на увлажненный метанолом SCX-2 картридж, промывали метанолом, затем элюировали, используя 2 н. аммиак в метаноле, и упаривали с получением свободного основания (276 мг). Это вещество смешивали с 10-бромдекан-2-олом (пример 280, стадия а, 280 мг) и триэтиламин (0,247 мл) в ацетонитриле (10 мл) и нагревали при 60°C в течение 18 ч. Растворитель удаляли путем выпаривания и неочищенное вещество очищали посредством хроматографии на диоксиде кремния, элюируя 0-20%-ным метанолом в DCM, с получением указанного в заголовке соединения. Выход 0,298 г.

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO): δ 8.99 (s, 1H); 8.00 (s, 1H); 4.23 (d, J = 4,7 Гц, 1H); 3.78-3.44 (m, 8H); 3.11-2.77 (m, 4H); 2.08-1.92 (m, 2H); 1.76-1.48 (m, 4H); 1.30 (d, J = 6,9 Гц, 7H); 1.26-1.16 (m, 12H); 0,98 (d, J = 6,1 Гц, 3H).

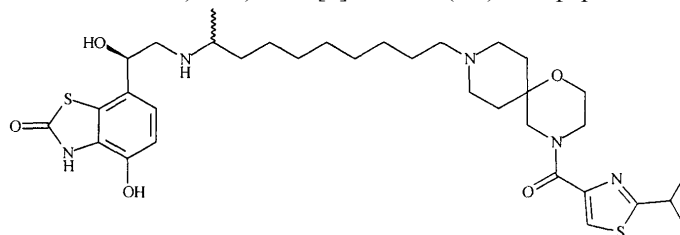
с) 10-(4-(2-Изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)декан-2-он



К раствору (9-(9-гидроксидецил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанона (пример 280, стадия b) (287 мг) в DCM (10 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли трифторуксусную кислоту (0,048 мл). Смесь перемешивали в течение 5 мин, затем добавляли периодинан Десса-Мартин (392 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, затем добавляли дополнительное количество периодинана Десса-Мартин (392 мг) при 0°C, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1,75 ч. Добавляли насыщенный раствор тиосульфата натрия (20 мл), насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (20 мл) и этилацетат и смесь перемешивали, затем разделяли фазы. Водный слой экстрагировали этилацетатом (x 2) и объединенные органические вещества промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Добавляли уксусную кислоту (0,053 мл), затем органические вещества сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой смолы. Выход 0,338 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.85 (s, 1H); 4.07-3.72 (m, 5H); 3.36-3.21 (m, 2H); 2.96-2.82 (m, 3H); 2.47-2.37 (m, 4H); 2.12 (s, 3H); 2.11-2.02 (m, 2H); 1.85-1.75 (m, 2H); 1.62-1.49 (m, 3H); 1.46-1.36 (m, 7H); 1.35-1.20 (m, 9H).

d) (R)-4-Гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(10-(4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)декан-2-иламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она формиат



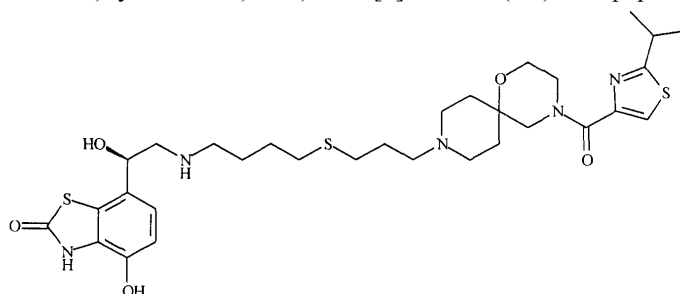
Уксусную кислоту (0,053 мл) добавляли к смеси 10-(4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)декан-2-она (пример 280, стадия c) (335 мг) и (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она гидрохлорида (WO 2007027134, пример 1, стадия d) (243 мг) в сухом метаноле с молекулярными ситами 3 Å при комнатной температуре в атмосфере азота и перемешивали в течение 5 мин. Смесь охлаждали до 0°C и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (131 мг). Реакционную смесь перемешивали, нагревая до комнатной температуры в течение ночи. Смесь фильтровали и упаривали. Очистку осуществляли посредством препаративной HPLC (Phenomenex Gemini®, Градиент: 10-40% ацетонитрила в 0,1%-ной водной муравьиной кислоте). Фракции, содержащие продукт, объединяли и подвергали лиофильной сушке с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,032 г.

m/z 674 (M+H)⁺

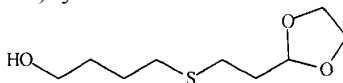
¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 80°C): δ 8.15 (s, 2H); 7.88 (s, 1H); 6.87 (d, J = 8,3 Гц, 1H); 6.69 (d, J = 8,3 Гц, 1H); 4.57-4.50 (m, 1H); 3.71-3.58 (m, 8H); 3.36-3.25 (m, 2H); 2.79-2.59 (m, 3H); 2.40-2.31 (m, 2H); 2.32-2.22 (m, 4H); 1.73-1.63 (m, 2H); 1.59-1.48 (m, 2H); 1.44-1.32 (m, 8H); 1.31-1.16 (s, 10H); 0,99-0,93 (m, 2H) плюс 4 обмениваемых протона не наблюдались.

Пример 281.

(R)-4-Гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(4-(3-(4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)пропилтио)бутиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она формиат



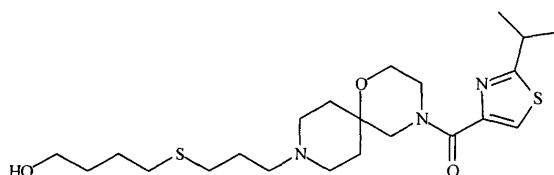
а) 4-(2-(1,3-Диоксолан-2-ил)этилтио)бутан-1-ол



Раствор 4-меркаптобутанола (4,936 г) в сухом ацетонитриле в атмосфере аргона охлаждали до 0°C и добавляли порциями гидрид натрия (60%-ный в минеральном масле, 2,044 г). Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C, затем добавляли 2-(2-бромэтил)-1,3-диоксолан (9,26 г) и полученную серую суспензию нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакцию гасили путем добавления насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (150 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (3 × 150 мл). Органические вещества объединяли и промывали рассолом (150 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и сушили с получением неочищенного продукта. Очистку осуществляли посредством хроматографии на диоксиде кремния, элюируя 0-50%-ным этилацетатом в циклогексане, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде желтого масла. Выход 7,3 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 4.98-4.93 (m, 1H); 4.01-3.93 (m, 2H); 3.89-3.83 (m, 2H); 3.69-3.63 (m, 2H); 2.65-2.58 (m, 2H); 2.59-2.53 (m, 2H); 1.98-1.91 (m, 2H); 1.73-1.62 (m, 4H) плюс один обмениваемый протон не наблюдался.

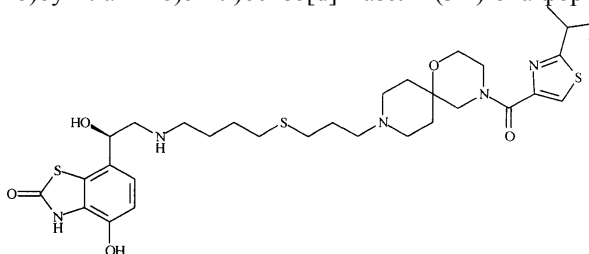
б) (9-(3-(4-Гидроксипропилтио)пропил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанол



4-(2-(1,3-Диоксолан-2-ил)этилтио)бутан-1-ол (пример 281, стадия а) (500 мг) растворяли в 80%-ном растворе водной муравьиной кислоты (6 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение выходных. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали эфиром (3 × 10 мл), затем органические вещества промывали рассолом (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением 3-(4-гидрокси-бутилсульфанил)пропиональдегида в виде масла. Данное вещество растворяли в сухом метаноле и добавляли (2-изопропилтиазол-4-ил)-(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)-метанона трифторацетат (пример 22, стадия б) (606 мг) и молекулярные сита 3 Å. Добавляли уксусную кислоту (0,2 мл) и смесь перемешивали в течение 5 мин в атмосфере аргона перед охлаждением до 0°C и добавлением триацетоксиборгидрида натрия (633 мг). Охлаждающую баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали, затем наносили непосредственно на SCX-2 картридж и промывали метанолом перед элюцией продукта 2 н. аммиаком в метаноле. Дополнительную очистку осуществляли посредством хроматографии на диоксиде кремния, элюируя 10%-ным метанолом в DCM, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде бледно-зеленого масла. Выход 0,37 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.85 (s, 1H); 4.02-3.87 (m, 2H); 3.80-3.73 (m, 3H); 3.69-3.63 (m, 3H); 3.39-3.23 (m, 5H); 2.86-2.74 (m, 2H); 2.67-2.59 (m, 2H); 2.58-2.50 (m, 5H); 1.96-1.81 (m, 4H); 1.74-1.63 (m, 4H); 1.41 (d, J = 6,9 Гц, 6H).

в) (R)-4-Гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(4-(3-(4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)пропилтио)бутиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она формат



Оксалилхлорид (0,068 мл) растворяли в сухом DCM (2 мл) и раствор охлаждали до -78°C. Добавляли по каплям DMSO (0,12 мл) в DCM (0,03 мл) и смесь перемешивали. Через 15 мин добавляли по каплям раствор (9-(3-(4-гидроксипропилтио)пропил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанона (пример 281, стадия б) (290 мг) в DCM (1 мл) и перемешивание продолжали в течение 15 мин перед добавлением по каплям триэтиламина (0,44 мл). Охлаждающую баню удаляли и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Через 1 ч реакционную смесь влияли в насыщенный водный хлорид аммония (3 мл) и добавляли DCM (3 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали DCM (2×5 мл). Органические вещества объединяли, промывали рассолом (5 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением неочищенного альдегида.

Альдегид (195 мг) перемешивали с (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-

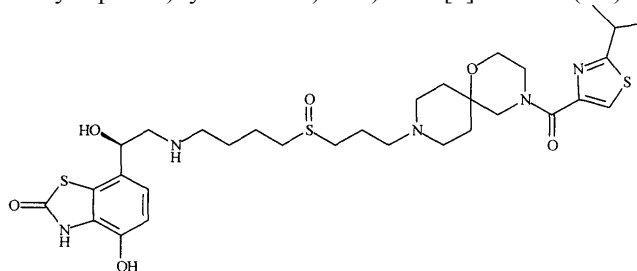
2(3H)-она гидрохлоридом (WO 2007027134, пример 1, стадия d) (170 мг) в сухом метаноле (8 мл) и добавляли молекулярные сита 3Å и уксусную кислоту (0,07 мл). После перемешивания в течение 5 мин реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (200 мг). Охлаждающую баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение выходных. Смесь фильтровали и упаривали. Очистку осуществляли посредством препаративной HPLC (Phenomenex Gemini®, Градиент: 5-40% ацетонитрила в 0,1%-ной водной муравьиной кислоте). Фракции, содержащие продукт, объединяли и подвергали лиофильной сушке с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,006 г.

m/z 664 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400 МГц, D₄-MeOH): δ 8.48 (s, 1.8H); 7.88 (s, 1H); 6.95 (d, J = 8,3 Гц, 1H); 6.73 (d, J = 8,3 Гц, 1H); 4.97-4.90 (m, 1H); 3.89-3.56 (m, 6H); 3.38-3.24 (m, 1H); 3.13-3.04 (m, 2H); 3.04-2.96 (m, 2H); 2.97-2.61 (m, 6H); 2.60-2.49 (m, 4H); 2.04-1.91 (m, 2H); 1.91-1.70 (m, 5H); 1.70-1.57 (m, 3H); 1.38 (d, J = 6,9 Гц, 6H) плюс 4 обмениваемых протона не наблюдались.

Пример 282.

4-Гидрокси-7-((1H)-1-гидрокси-2-(4-(3-(4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)пропилсульфинил)бутиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она формиат



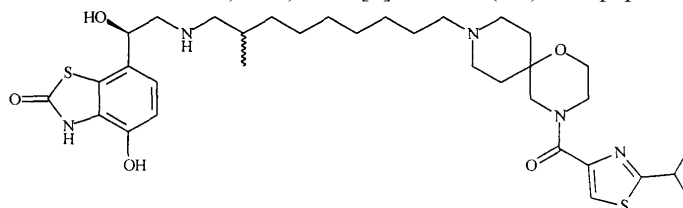
Трифторуксусную кислоту (0,06 мл) добавляли к раствору (9-(3-(4-гидроксибутилтио)пропил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанона (пример 281, стадия b) (360 мг) в сухом DCM (14 мл) в атмосфере аргона. Раствор охлаждали до 0°C и оставляли перемешиваться в течение 5 мин перед добавлением периодинана Десса-Мартин (502 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем гасили путем добавления насыщенного тиосульфата натрия (14 мл) и насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (14 мл). Добавляли этилацетат (30 мл), и смесь перемешивали в течение 5 мин, затем фазы разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2 × 30 мл). Уксусную кислоту (0,053 мл) добавляли к объединенным органическим веществам, которые затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением альдегида в виде масла. Это масло растворяли в сухом метаноле (15 мл) вместе с (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она гидрохлоридом (WO 2007027134, пример 1, стадия d) (311 мг) и добавляли молекулярные сита 3Å и уксусную кислоту (0,07 мл). После перемешивания в течение 5 мин реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (200 мг) и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали и упаривали. Очистку осуществляли посредством препаративной HPLC (Phenomenex Gemini®, Градиент: 5-40% ацетонитрила в 0,1%-ной водной муравьиной кислоте). Фракции, содержащие продукт, объединяли и подвергали лиофильной сушке с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,018 г.

m/z 680 (M+H)⁺

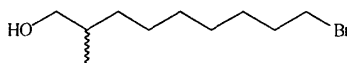
¹H ЯМР (400 МГц, D₄-MeOH): δ 8.40 (s, 2H); 7.88 (s, 1H); 6.96 (d, J = 8,3 Гц, 1H); 6.73 (d, J = 8,3 Гц, 1H); 4.98-4.92 (m, 1H); 3.90-3.56 (m, 6H); 3.36-3.24 (m, 1H); 3.19-3.03 (m, 4H); 3.04-2.67 (m, 10H); 2.15-1.95 (m, 4H); 1.93-1.56 (m, 6H); 1.38 (d, J = 6,9 Гц, 6H) плюс 4 обмениваемых протона не наблюдались.

Пример 283.

4-Гидрокси-7-((1H)-1-гидрокси-2-(9-(4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-2-метилнониламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она формиат



а) 9-Бром-2-метилнонан-1-ол



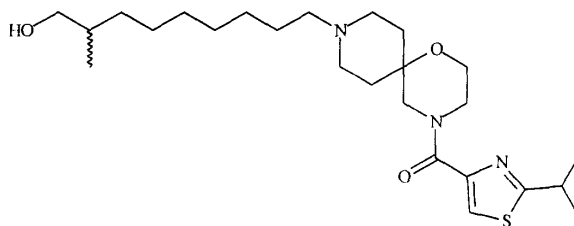
К раствору диизопропиламина (5,42 мл) в сухом THF (30 мл) в атмосфере аргона при 0°C медленно

добавляли 2,5 М н-бутиллитий (15,5 мл), поддерживая температуру ниже 10°C. Раствор перемешивали при 0°C в течение 30 мин перед охлаждением до -78°C. Добавляли по каплям этилпропионат (4,01 мл) и раствор перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Добавляли 1,7-дибромгептан (6,63 мл) и перемешивание продолжали при -78°C в течение 1 ч, затем охлаждающую баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный хлорид аммония (30 мл), затем этилацетат (30 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 × 30 мл). Органические вещества объединяли, промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл), рассолом (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Очистку осуществляли посредством хроматографии на диоксиде кремния, элюируя 1-5%-ным этилацетатом в петролейном эфире (40-60°C), с получением этил-9-бром-2-метилнонаноата, который использовали без дополнительной очистки.

Это вещество (0,84 г) растворяли в сухом эфире (27 мл) и охлаждали до 0°C в атмосфере аргона. Добавляли по каплям диизобутиلالюминия гидрид (1М в толуоле, 6,7 мл), и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч 15 мин. Реакцию гасили путем добавления насыщенного водного раствора калия-натрия, и полученную смесь перемешивали в течение 15 мин. Добавляли этилацетат (60 мл) и воду (20 мл) и фазы разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл), затем объединенные органические вещества промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Очистку осуществляли посредством хроматографии на диоксиде кремния, элюируя от 0 до 10% этилацетата в циклогексане, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде бесцветного масла. Выход 0,23 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3.51 (dd, J = 10,5, 5,8 Гц, 1H); 3.46-3.38 (m, 3H); 1.90-1.80 (m, 2H); 1.66-1.55 (m, 2H); 1.47-1.22 (m, 9H); 0,92 (d, J = 6,7 Гц, 3H) плюс один обмениваемый протон не наблюдался.

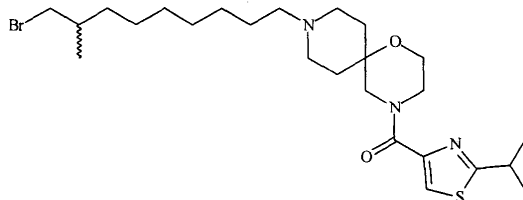
б) (9-(9-Гидрокси-8-метилнонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанон



(2-Изопропилтиазол-4-ил)-(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундец-4-ил)метанона дитрифторацетат (пример 22, стадия b) (500 мг) наносили на увлажненный метанолом SCX-2 картридж, промывали метанолом, затем элюировали, используя 2 н. аммиак в метаноле и упаривали с получением свободного основания (279 мг). Данное вещество растворяли в ацетонитриле (10 мл) вместе с 9-бром-2-метилнонан-1-олом (пример 283, стадия a) (220 мг) и добавляли триэтиламин (0,223 мл). Реакционную смесь нагревали до 60°C в течение ночи, затем концентрировали. Очистку осуществляли посредством хроматографии на диоксиде кремния, элюируя от 0 до 10% метанола в DCM, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде бледно-коричневого твердого вещества. Выход 0,38 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.87 (s, 1H); 4.06-3.90 (m, 2H); 3.83-3.71 (s, 4H); 3.52-3.37 (m, 4H); 3.05-2.85 (m, 4H); 2.48-2.32 (m, 2H); 2.15-2.05 (m, 2H); 1.97-1.84 (m, 2H); 1.66-1.50 (m, 4H); 1.48-1.39 (m, 6H); 1.38-1.21 (m, 8H); 0,91 (d, J = 6,7 Гц, 3H) плюс один обмениваемый протон не наблюдался.

с) (9-(9-Бром-8-метилнонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанон

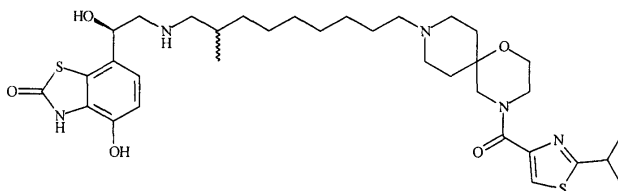


(9-(9-Гидрокси-8-метилнонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанон (пример 283, стадия b) (100 мг), тетрабромид углерода (143 мг) и имидазол (30 мг) растворяли в DCM (5 мл). Раствор охлаждали до 0°C и добавляли по каплям раствор трифенилфосфина (85 мг) в DCM (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 ч, затем при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли дополнительное количество тетрабромида углерода (150 мг), смесь охлаждали до 0°C и добавляли по каплям трифенилфосфин (114 мг) в DCM (1 мл). Перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли воду и фазы разделяли. Органическую фазу упаривали, и продукт очищали посредством хроматографии на диоксиде кремния, элюируя 0-10%-ным метанолом в DCM, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде оранжевой смолы. Выход

0,088 г.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.87 (s, 1H); 4.03-3.91 (m, 2H); 3.81-3.70 (m, 4H); 3.43-3.313 (m, 4H); 3.06-2.86 (m, 4H); 2.49-2.34 (m, 2H); 2.15-2.05 (m, 2H); 1.98-1.86 (m, 2H); 1.57-1.50 (m, 2H); 1.47-1.39 (m, 6H); 1.37-1.19 (m, 10H); 1.00 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H).

д) 4-Гидрокси-7-((1R)-1-гидрокси-2-(9-(4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспи-ро[5.5]ундекан-9-ил)-2-метилнониламином)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она формиат



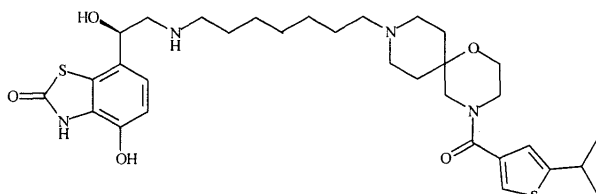
(R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она гидрохлорид (WO2007027134, пример 1, стадия d) (263 мг) растворяли в метаноле (10 мл) и добавляли метилат натрия (54 мг), и смесь перемешивали в течение 25 мин. Твердое вещество собирали фильтрацией и промывали метанолом и сушили на воздухе с получением свободного основания (150 мг). Некоторое количество этого вещества (61 мг) растворяли в DMF (3,5 мл) и смешивали с (9-(9-бром-8-метилнонил)-1-окса-4,9-дiazаспи-ро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанолом (пример 283, стадия c) (71 мг) и диизопропилэтиламиноом (0,023 мл). Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение ночи, затем охлаждали и распределяли между этилацетатом (10 мл) и водой (10 мл). Органические вещества сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очистку осуществляли посредством препаративной HPLC (Phenomenex Gemini®, Градиент: 5-40% ацетонитрила в 0,1%-ной водной муравьиной кислоте). Фракции, содержащие продукт, объединяли и подвергали лиофильной сушке с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,002 г.

m/z 674 ($\text{M}+\text{H}^+$)

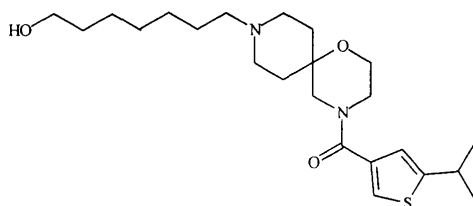
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{D}_4\text{-MeOH}$): δ 8.51 (s, 1H); 7.87 (s, 1H); 6.92 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H); 6.70 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H); 3.85-3.55 (s, 6H); 2.92-2.80 (m, 2H); 2.76-2.34 (m, 8H); 1.97-1.82 (m, 2H); 1.77-1.44 (m, 5H); 1.37 (d, $J = 6,9$ Гц, 6H); 1.36-1.17 (m, 9H); 1.17-1.04 (m, 1H); 0,92 (dd, $J = 6,6, 3,2$ Гц, 3H) плюс два сигнала, скрытых растворителем, и четыре обмениваемых протона не наблюдались.

Пример 284.

(R)-4-Гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(7-(4-(5-изопропилтиофен-3-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспи-ро[5.5]ундекан-9-ил)гептиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она формиат



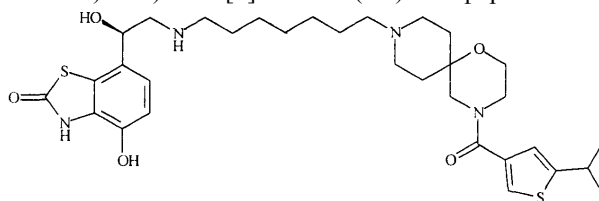
а) (9-(7-Гидроксигептил)-1-окса-4,9-дiazаспи-ро[5.5]ундекан-4-ил)(5-изопропилтиофен-3-ил)метанол



Раствор 7-бром-1-гептанола (380 мг) в ацетонитриле (3,9 мл) добавляли к раствору (5-изопропилтиофен-3-ил)(1-окса-4,9-дiazаспи-ро[5.5]ундекан-4-ил)метанона (пример 275, стадия i) (400 мг) и триэтиламина (0,361 мл) в ацетонитриле (8,6 мл). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли под вакуумом и остаток переносили в DCM (25 мл) и промывали рассолом (25 мл) и водой (20 мл), затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Очистку осуществляли посредством хроматографии на диоксиде кремния, элюируя от 0 до 10% метанола в DCM, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде бледно-коричневого твердого вещества. Выход 0,305 г.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.26 (s, 1H); 6.84 (s, 1H); 3.74-3.67 (m, 4H); 3.63 (t, $J = 6,4$ Гц, 2H); 3.57-3.48 (m, 2H); 3.35-3.10 (m, 2H); 2.99-2.70 (m, 3H); 2.28-1.98 (m, 4H); 1.92-1.74 (m, 2H); 1.67-1.47 (m, 4H); 1.41-1.34 (m, 5H); 1.34 (d, $J = 6,9$ Гц, 6H); 1.28-1.23 (m, 1H) плюс один обмениваемый протон не наблюдался.

b) (R)-4-Гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(7-(4-(5-изопропилтиофен-3-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспи-ро[5.5]ундекан-9-ил)гептиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она формиат



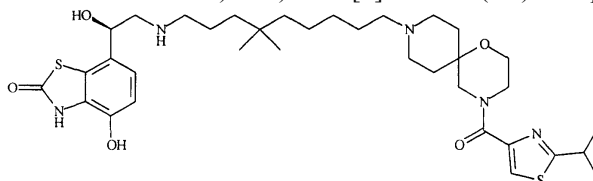
Трифторуксусную кислоту (0,054 мл) добавляли к раствору (9-(7-гидроксигептил)-1-окса-4,9-дiazаспи-ро[5.5]ундекан-4-ил)(5-изопропилтиофен-3-ил)метанона (пример 284, стадия а) (295 мг) в DCM (7,5 мл). Смесь перемешивали в течение 5 мин, затем добавляли периодинан Десса-Мартин (503 мг) и перемешивание продолжали в течение 1 ч 50 мин. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщенного раствора тиосульфата натрия (4 мл) и насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (4 мл). Добавляли этилацетат (25 мл), и смесь интенсивно перемешивали в течение 5 мин, затем фазы разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом (5 мл). Органические вещества объединяли, промывали рассолом (5 мл), затем добавляли уксусную кислоту (0,080 мл) и раствор сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением альдегида в виде масла (504 мг). Данное масло растворяли в сухом метаноле (5 мл), затем добавляли (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она гидрохлорид (WO 2007027134, пример 1, стадия d) (202 мг) и смесь перемешивали в течение 5 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли цианоборгидрид натрия (66 мг), и перемешивание продолжали при 0°C в течение 2 ч, затем при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали под вакуумом и распределяли между THF (6 мл) и смесью рассола и насыщенного раствора бикарбоната натрия (10:1, 6 мл). Слои разделяли и органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, и остаток подвергали азеотропной перегонке с ацетонитрилом. Очистку осуществляли посредством препаративной HPLC (Phenomenex Gemini®, Градиент: 5-40% ацетонитрила в 0,1%-ной водной муравьиной кислоте). Фракции, содержащие продукт, объединяли и подвергали лиофильной сушке с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,037 г.

m/z 631(M+H)⁺

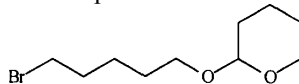
¹H ЯМР (400 МГц, D₄-MeOH): δ 8.49 (s, 2H); 7.45 (s, 1H); 6.95 (d, J = 8,3 Гц, 1H); 6.91 (s, 1H); 6.73 (d, J = 8,3 Гц, 1H); 4.93 (dd, J = 9,1, 4,5 Гц, 1H); 3.79-3.47 (m, 6H); 3.20-3.04 (m, 3H); 3.01-2.94 (m, 3H); 2.92-2.70 (m, 4H); 2.08-1.97 (m, 2H); 1.75-1.56 (m, 6H); 1.43-1.33 (m, 6H); 1.30 (d, J = 6,9 Гц, 6H) плюс один сигнал, скрытый растворителем, и четыре обмениваемых протона не наблюдались.

Пример 285.

(R)-4-Гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(9-(4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспи-ро[5.5]ундекан-9-ил)-4,4-диметилнониламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она формиат



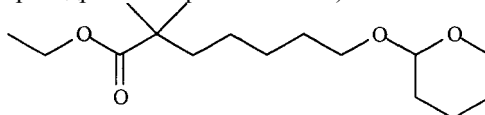
a) 2-(5-Бромпентилокси)тетрагидро-2H-пиран



К раствору 5-бромпентанола (10 г) в DCM (150 мл) добавляли пара-толуолсульфонат пиридиния (1,5 г), затем 3,4-дигидро-2H-пиран (8,1 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 21 ч. Раствор разбавляли эфиром, затем промывали разбавленным рассолом (рассол:вода, 1:1, 140 мл), затем органические вещества сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Очистку осуществляли посредством хроматографии на диоксиде кремния, элюируя от 0 до 50% этилацетата в циклогексане, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде бесцветной жидкости. Выход 14,14 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 4.59-4.56 (m, 1H); 3.91-3.82 (m, 1H); 3.79-3.71 (m, 1H); 3.57-3.47 (m, 1H); 3.44-3.36 (m, 3H); 1.94-1.76 (m, 3H); 1.76-1.66 (m, 1H); 1.65-1.46 (m, 8H).

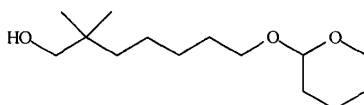
b) Этил-2,2-диметил-7-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)гептаноат



Раствор диизопропиламина (1,78 мл) в сухом THF (10 мл) при 0°C в атмосфере азота обрабатывали по каплям я-бутиллитием (2,5 М в гексанах, 5,09 мл) с получением бледно-желтого раствора, который перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем охлаждали до -78°C и обрабатывали по каплям этилизо-бутиратом (1,55 мл). Раствор перемешивали при -78°C в течение 45 мин, затем добавляли по каплям рас-твор 2-(5-бромпентилокси)тетрагидро-2Н-пирана (пример 285, стадия а) (3,20 г) в сухом THF (1 мл). Ре-акционную смесь перемешивали при -78°C в течение 10 мин, затем оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, затем обрабатывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (3 мл) и экстрагировали этилацетатом. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (× 2) и объединенную органическую фазу промывали водой, насыщенным водным раство-ром бикарбоната натрия и рассолом, затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Очистку осуществляли посредством хроматографии на диоксиде кремния, элюируя 0-5%-ным этилацета-том в циклогексане, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде бесцветной жидкости. Выход 2,22 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 4.59-4.55 (m, 1H); 4.11 (q, J = 7,1 Гц, 2H); 3.90-3.82 (m, 1H); 3.72 (dt, J = 9,6, 6,8 Гц, 1H); 3.53-3.45 (m, 1H); 3.37 (dt, J = 9,6, 6,6 Гц, 1H); 1.88-1.77 (m, 1H); 1.75-1.67 (m, 1H); 1.64-1.48 (m, 8H); 1.40-1.30 (m, 2H); 1.29-1.20 (m, 5H); 1.15 (s, 6H).

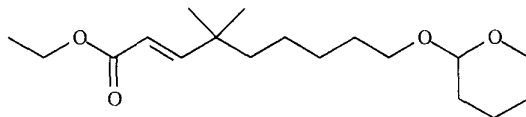
с) 2,2-Диметил-7-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)гептан-1-ол



Раствор этил-2,2-диметил-7-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)гептаноата (пример 285, стадия b) (2,22 г) в сухом эфире (22 мл) при 0°C в атмосфере азота обрабатывали по каплям диизобутилалюминия гид-ридом (1М в толуоле, 17,1 мл) в течение 5 мин. Через 1 ч при 0°C реакцию смесь осторожно обраба-тывали водным тартратом калия-натрия, разбавляли эфиром и полученную смесь интенсивно перемеши-вали в течение 1,5 ч. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали эфиром (× 2). Объединенную орга-ническую фазу промывали водой и рассолом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Очистку осуществляли посредством хроматографии на диоксиде кремния, элюируя от 0 до 50% этилацета-та в циклогексане, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде бесцветного масла. Вы-ход 1,83 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 4.58-4.55 (m, 1H); 3.91-3.83 (m, 1H); 3.77-3.69 (m, 1H); 3.53-3.46 (m, 1H); 3.39 (dt, J = 9,6, 6,6 Гц, 1H); 3.31 (d, J = 4,1 Гц, 2H); 1.90-1.78 (m, 1H); 1.76-1.64 (m, 1H); 1.64-1.48 (m, 4H); 1.40-1.20 (m, 8H); 0,86 (s, 6H) плюс один обмениваемый протон не наблюдался.

д) (Е)-Этил-4,4-диметил-9-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)нон-2-еноат

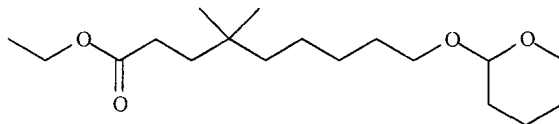


Раствор оксалилхлорида (0,78 мл) в сухом DCM (20 мл) при -78°C обрабатывали по каплям раство-ром DMSO (1,26 мл) в DCM (0,3 мл). Через 15 мин добавляли по каплям раствор 2,2-диметил-7-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)гептан-1-ола (пример 285, стадия с) (1,73 г) в DCM (10 мл) и перемеши-вание продолжали в течение 15 мин перед добавлением по каплям триэтиламина (4,93 мл). Охлаждаю-щую баню удаляли и реакцию смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Через 1 ч реакцию смесь обрабатывали насыщенным водным раствором хлорида аммония и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали DCM (× 2), и объединенные органические вещества промывали рассолом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали с получением неочищенного альдегида. Это вещество переносили в DCM, промывали водой, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упарива-ли с получением альдегида в виде бесцветного масла, которое непосредственно использовали.

Раствор триэтилфосфоноацетата (1,62 мл) в ацетонитриле (8 мл) обрабатывали хлоридом лития (0,43 г) и затем охлаждали до 0°C и добавляли по каплям триэтиламин (1,23 мл) в виде раствора в ацето-нитриле (2,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин, затем добавляли раствор 2,2-диметил-7-(тетрагидропиран-2-илокси)гептаноата (1,65 г) в ацетонитриле (6 мл). Полученную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч перед обработкой на-сыщенным водным раствором хлорида аммония, эфиром и водой. Слои разделяли и водную фазу экстра-гировали эфиром (×2) и объединенные органические вещества промывали рассолом, сушили над сульфа-том магния, фильтровали и упаривали с получением неочищенного продукта. Очистку осуществляли посредством хроматографии на диоксиде кремния, элюируя от 0 до 40% этилацетата в циклогексане, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде бесцветного масла. Выход 0,89 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6.91 (d, J = 15,9 Гц, 1H); 5.71 (dd, J = 15,9, 1.9 Гц, 1H); 4.59-4.55 (m, 1H); 4.19 (q, J = 7,1 Гц, 2H); 3.90-3.82 (m, 1H); 3.76-3.68 (m, 1H); 3.53-3.46 (m, 1H); 3.40-3.33 (m, 1H); 1.89-1.77 (m, 1H); 1.76-1.66 (m, 1H); 1.64-1.48 (m, 6H); 1.39-1.19 (m, 9H); 1.05-1.03 (m, 6H).

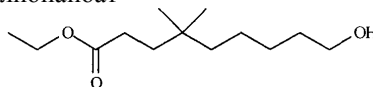
е) Этил-4,4-диметил-9-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)нонаноат



Раствор (Е)-этил-4,4-диметил-9-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)нон-2-еноата (пример 285, стадия g) (0,89 г) в IMS (промышленные метилированные спирты) (10 мл) обрабатывали палладием на угле (кончик шпателя) в атмосфере азота, затем колбу продували водородом ($\times 3$), затем перемешивали в атмосфере водорода в течение ночи. Добавляли дополнительную порцию палладия на угле и гидрирование продолжали в течение дополнительных 24 ч. Катализатор удаляли фильтрацией через диатомовую землю, и фильтрат упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде бесцветного масла. Выход 0,86 г.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 4.59-4.56 (m, 1H); 4.12 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H); 3.90-3.83 (m, 1H); 3.75-3.68 (m, 1H); 3.53-3.46 (m, 1H); 3.41-3.34 (m, 1H); 2.26-2.19 (m, 2H); 1.88-1.79 (m, 2H); 1.76-1.66 (m, 2H); 1.66-1.43 (m, 6H); 1.40-1.14 (m, 9H); 0,84 (s, 6H).

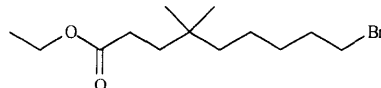
f) Этил-9-гидрокси-4,4-диметилнонаноат



К раствору этил-4,4-диметил-9-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)нонаноата (пример 285, стадия е) (0,86 г) в метаноле (10 мл) добавляли пара-толуолсульфоновой кислоты моногидрат (52 мг) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и водой и фазы разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом ($\times 2$) и объединенную органическую фазу промывали 10%-ной лимонной кислотой, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и рассолом, затем сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Очистку осуществляли посредством хроматографии на диоксиде кремния, элюируя 0-50%-ным этилацетатом в циклогексане, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде бесцветного масла. Выход 0,44 г.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 4.12 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H); 3.67-3.61 (t, $J = 6,4$ Гц, 2H); 2.28-2.20 (m, 2H); 1.61-1.50 (m, 4H); 1.49-1.37 (m, 1H); 1.38-1.22 (m, 7H); 1.21-1.12 (m, 2H); 0,85 (s, 6H).

g) Этил-9-бром-4,4-диметилнонаноат



Раствор этил-9-гидрокси-4,4-диметилнонаноата (пример 285, стадия f) (0,44 г) в DCM (19 мл) при 0°C обрабатывали тетрабромидом углерода (0,76 г), затем трифенилфосфином (0,60 г), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли дополнительные количества тетрабромида углерода (0,76 г) и трифенилфосфина (0,60 г) и перемешивание продолжали в течение 3 ч. Растворитель удаляли путем выпаривания, затем смесь растирали с циклогексаном и полученное твердое вещество удаляли фильтрацией. Твердое вещество промывали циклогексаном и фильтрат концентрировали до примерно 15 мл и оставляли стоять в течение ночи. Твердое вещество, которое выпадало из раствора, удаляли фильтрацией, промывали циклогексаном и фильтрат упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде бледно-коричневого масла. Выход 0,56 г.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 4.12 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H); 3.41 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H); 2.28-2.20 (m, 2H); 1.93-1.80 (m, 2H); 1.59-1.49 (m, 2H); 1.46-1.34 (m, 2H); 1.32-1.21 (m, 5H); 1.22-1.13 (m, 2H); 0,85 (s, 6H).

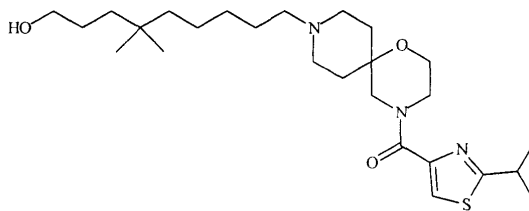
h) 9-Бром-4,4-диметилнонан-1-ол



Раствор этил-9-бром-4,4-диметилнонаноата (пример 285, стадия g) (0,56 г) в сухом эфире (19 мл) в атмосфере азота при 0°C обрабатывали диизобутиلالюминия гидридом (1М в толуоле, 4,20 мл), и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч 15 мин. Реакционную смесь осторожно обрабатывали водным раствором тартрата калия-натрия и перемешивали в течение 1 ч. Фазы разделяли и водный слой экстрагировали эфиром ($\times 2$), затем объединенную органическую фазу промывали рассолом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде бесцветного масла. Выход 0,42 г.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 3.62 (t, $J = 6,7$ Гц, 2H); 3.41 (t, $J = 6,9$ Гц, 2H); 1.91-1.82 (m, 2H); 1.55-1.45 (m, 2H); 1.46-1.35 (m, 2H); 1.30-1.15 (m, 6H); 0,85 (s, 6H) плюс один обмениваемый протон не наблюдался.

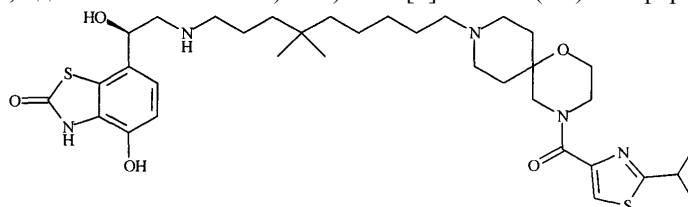
i) (9-(9-Гидрокси-6,6-диметилнонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанол



(2-Изопропилтиазол-4-ил)-(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундец-4-ил)метанона дитрифторацетат (пример 22, стадия b) (0,40 г) наносили на увлажненный метанолом SCX-2 картридж, промывали метанолом, затем элюировали, используя 2 н. аммиак в метаноле и упаривали с получением свободного основания (227 мг). Это вещество обрабатывали 9-бром-4,4-диметилнонан-1-олом (пример 285, стадия h) (0,11 г) в ацетонитриле (8,8 мл), затем триэтиламино (0,20 мл). Смесь нагревали при 60°C в течение 21 ч, затем растворитель удаляли путем выпаривания. Очистку осуществляли посредством хроматографии на диоксиде кремния, элюируя 75%-ным этилацетатом в циклогексане с 5% триэтиламина, вплоть до 100% этилацетата плюс 5% триэтиламина, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде бесцветной смолы. Выход 0,295 г.

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO): δ 8.00 (s, 1H); 4.35-4.30 (m, 1H); 3.76-3.45 (m, 6H); 3.37-3.28 (m, 1H); 2.41-2.03 (m, 6H); 1.72-1.58 (m, 2H); 1.57-1.44 (m, 2H); 1.43-1.28 (m, 10H); 1.27-1.05 (m, 9H); 0,81 (s, 6H) плюс один обмениваемый протон не наблюдался.

j) (R)-4-Гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(9-(4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-4,4-диметилниламином)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она формиат



Раствор (9-(9-гидрокси-6,6-диметилнонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)(2-изопропилтиазол-4-ил)метанона (пример 285, стадия i) (0,255 г) в DCM (5,3 мл) при 0°C в атмосфере азота обрабатывали трифторуксусной кислотой (0,04 мл) и перемешивали в течение 5 мин, затем добавляли периодинан Десса-Мартин (0,339 г). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли дополнительное количество периодинана Десса-Мартин (0,113 г) и перемешивание продолжали в течение 30 мин. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным раствором тиосульфата натрия и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (1:1), разбавляли DCM и перемешивали в течение 10 мин. Добавляли этилацетат и фазы разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом (x 2). Органические вещества объединяли, промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, затем сушили над сульфатом магния, затем добавляли уксусную кислоту (0,046 мл) и раствор упаривали с получением альдегида (0,362 г). Это вещество суспендировали в сухом метаноле (9 мл) и обрабатывали (R)-7-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она гидрохлоридом (WO 2007027134, пример 1, стадия d) (0,210 г), молекулярными ситами 3Å и уксусной кислотой (0,046 мл) и смесь перемешивали в течение 5 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (113 мг), и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 24 ч. Смесь фильтровали, затем концентрировали под вакуумом. Очистку осуществляли посредством хроматографии на диоксиде кремния, элюируя 5, 6, 7, 8, 9, 10 и 12% (10%-ный водный аммиак в метанольном растворе) в DCM, затем посредством препаративной HPLC (Phenomenex Gemini®, Градиент: 5-40% ацетонитрила в 0,1%-ной водной муравьиной кислоте). Фракции, содержащие продукт, объединяли и подвергали лиофильной сушке с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 0,024 г.

m/z 688 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO, 80°C): δ 8.26-8.13 (m, 1H); 7.89 (s, 1H); 6.87 (d, J = 8,3 Гц, 1H); 6.69 (d, J = 8,3 Гц, 1H); 4.61-4.53 (m, 1H); 3.69-3.63 (m, 6H); 3.37-3.24 (m, 1H); 2.76-2.66 (m, 2H); 2.59-2.50 (m, 2H); 2.40-2.31 (m, 2H); 2.31-2.20 (m, 4H); 1.72-1.63 (m, 2H); 1.58-1.47 (m, 2H); 1.44-1.29 (m, 10H); 1.29-1.09 (m, 8H); 0,80 (s, 6H) плюс четыре обмениваемых протона не наблюдались.

Соединения по изобретению могут быть протестированы в отношении фармацевтической активности с использованием анализов, известных в данной области, таких как, например:

Анализ адренергической 3-опосредованной продукции сАМР

Получение клеток

Клетки H292 выращивают во флаконах 225 см² в инкубаторе при 37°C, 5% CO₂ в среде RPMI, содержащей 10% (об./об.) FBS (сыворотка плодов коровы) и 2 mM L-глутамин.

Экспериментальный способ

Прикрепившиеся клетки H292 удаляли из флаконов для тканевых культур путем обработки раство-

ром для открепления клеток Accutase в течение 15 мин. Флаконы инкубируют в течение 15 мин во влажном инкубаторе при 37°C, 5% CO₂. Открепившиеся клетки ресуспендируют в среде RPMI (содержащей 10% (об./об.) FBS и 2 mM L-глутамин) в концентрации $0,1 \times 10^6$ клеток на мл. 10000 клеток в 100 мкл добавляют в каждую лунку 96-луночного планшета для обработанной тканевой культуры и клетки инкубируют в течение ночи во влажном инкубаторе при 37°C, 5% CO₂. Культуральную среду удаляют и клетки дважды промывают 100 мкл буфера для анализа и заменяют 50 мкл буфера для анализа (HBSS раствор, содержащий 10 mM HEPES pH 7,4 и 5 mM глюкозы). Клетки оставляют в покое при комнатной температуре в течение 20 мин, после чего добавляют 25 мкл ролипрама (1,2 mM, изготовленный в буфере для анализа, содержащем 2,4% (об./об.) диметилсульфоксида). Клетки инкубируют с ролипрамом в течение 10 мин, после чего добавляют тестируемые соединения и клетки инкубируют в течение 60 мин при комнатной температуре. Конечная концентрация ролипрама в анализе составляет 300 мкМ и конечная концентрация носителя составляет 1% (об./об.) диметилсульфоксида. Реакцию останавливают путем удаления супернатантов, промывки один раз 100 мкл буфера для анализа и замены на 50 мкл буфера для лизиса. Клеточный монослой замораживают при -80°C в течение 30 мин (или в течение ночи).

AlphaScreen™ детекция cAMP

Концентрацию cAMP (циклический аденозинмонофосфат) в клеточном лизате определяют с использованием AlphaScreen™ методологии. Планшет с замороженными клетками оттаивают в течение 20 мин на планшетном шейкере, затем 10 мкл клеточного лизата переносят в 96-луночный белый планшет. В каждую лунку добавляют 40 мкл смешанных гранул для AlphaScreen™ детекции, предварительно инкубированных с биотинилированным cAMP, и планшет инкубируют при комнатной температуре в течение 3 ч в темноте. Сигнал AlphaScreen™ измеряют с использованием спектрофотометра EnVision (Perkin-Elmer Inc.) с установками, рекомендованными изготовителем. Концентрации cAMP определяют посредством ссылки на калибровочную кривую, определенную в одном и том же эксперименте с использованием стандартных концентраций cAMP. Строят кривые зависимости от концентрации для агонистов и данные аппроксимируют для четырехпараметрического логистического уравнения для определения как pEC₅₀, так и внутренней активности. Внутреннюю активность выражают как долю относительно максимальной активности, определенной для формотерола в каждом эксперименте.

Анализ связывания мускариновых 3 рецепторов

Аффинность (pIC₅₀) соединений, связывающихся с M₃-рецептором, определяют по конкурентному связыванию [³H]N-метилскополамина (NMS) с мембранами клеток CHO-K1 (яичник китайского хомячка), экспрессирующих мускариновый ацетилхолиновый M₃-рецептор человека (M₃-ACh), в формате анализа сцинтилляционной близости (SPA).

SPA гранулы предварительно покрывают мембранами и затем инкубируют в концентрации 2 мг гранул на лунку с последовательными разведениями соединений по изобретению, [³H]NMS при 0,1 nM, четверти K_d (экспериментально определенная константа диссоциации) и буфера для анализа (20 mM HEPES, pH 7,4 содержащий 5 mM MgCl₂). Анализ осуществляют в конечном объеме 200 мкл, в присутствии 1% (об./об.) диметилсульфоксида (DMSO). Суммарное связывание [³H]NMS определяют в отсутствие конкурирующего соединения, а неспецифическое связывание [³H]NMS определяют в присутствии 1 мкМ атропина. Планшеты инкубируют в течение 16 ч при комнатной температуре и затем считывают на Wallac Microbeta™, используя нормализованный ³H протокол. Определяют pIC₅₀, определенную как отрицательный логарифм молярной концентрации соединения, необходимой для 50%-ного уменьшения специфического связывания [³H]-NMS.

Соединение по изобретению тестировали в указанных выше анализах и получили следующие результаты:

Пример №	B2 pEC50 (внутренняя активность)	M3 pIC50
1	7,2 (0,8)	8,5
2	7,9 (0,8)	9,5
3	8,1 (1,0)	9
4	7,8 (0,9)	8,9
5	7,1 (0,9)	8,6
6	8,4 (0,9)	9,5
7	8,2 (0,8)	9,3
8	7,4 (1,0)	8,4
9	8,3 (0,9)	8,7

Номер Примера	β_2 pEC ₅₀	β_2 Внутренняя активность	M ₃ pIC ₅₀
10	6,5	0,9	8,3
11	8,8	0,8	10
12	8	1	9
13	7,4	0,8	10,1
14	8,3	0,9	8,2
15	8,6	0,9	8,9
16	7,8	0,9	8,1
17	7,3	0,5	7,3
18	7,2	1	8,6
19	8,5	0,9	8,8
20	6,7	0,8	7,5
21	6,7	0,5	9
22	8	0,9	9,9
23	7,8	0,9	9,6
24	8,3	1	7,6
25	7,8	0,8	9
26	7,9	0,8	9,2
27	8,9	1	8,6
28	8	1	8,6
29	8,8	1	8,4
30	8,6	0,9	7,8
31	8,3	0,9	7,2
32	8,5	1,1	7,4
33	8,2	1	7,9
34	8,5	1	7,7
35	7,9	1	7,6
36	8,2	1	9,3
37	8,5	0,9	8,5
38	7,7	0,8	8,6
39	7	0,9	9,5
40	7,9	1,1	9,4
41	8,2	1,1	6,9
42	8,1	1	9,2
43	8,3	0,8	7,4
44	8,6	1	8,5

45	8	0,8	8,3
46	7,1	1	8,2
47	7,8	0,9	9,3
48	8,3	0,9	9,1
49	8,1	0,9	7,4
50	8,1	0,9	7,4
51	8,5	0,9	7,8
52	8,3	0,9	8,1
53	8	1	7,9
54	8,2	0,9	6,7
55	8,2	1	7,2
56	8,1	1	8,6
57	8,2	1,1	9,1
58	8	0,9	8,2
59	7,8	1	8,1
60	8,3	1	8,4
61	7,2	0,9	8,3
62	6,6	0,9	6,6
63	8,3	1	<6
64	7,3	0,9	9,7
65	7	0,9	9,2
66	7,8	0,9	9,1
67	7,8	0,9	8,5
68	8,2	0,8	7,6
69	7,8	0,9	7,7
70	8,1	0,8	8,5
71	7,7	0,8	8,3
72	8,1	0,8	8
73	8,1	0,9	8,1
74	7,9	0,9	7,7
75	7,6	0,8	8,7

76	7,5	0,9	8,7
77	7,1	1	8,6
78	7,8	0,9	8
79	8,2	0,9	6,9
80	8,2	0,8	8,3
81	8,1	0,7	8,2
82	8,4	0,9	9,4
83	7,9	0,8	9,3
84	8,3	0,9	9,1
85	8,1	0,8	7,3
86	8,6	0,8	9,8
87	8,5	0,9	9,3
88	7,9	1	8,7
89	8,8	1	7,5
90	6,7	0,9	7,1
91	8,9	0,7	8,7
92	6,1	0,9	6,9
93	8,6	0,8	8,6
94	5,9	0,7	7,9
95	NV*	NV*	8,8
96	NV*	NV*	9,6
97	<5,5	1,5	8,2
98	5,7	0,4	8,9
99	8,1	0,8	8,8
100	8,3	0,9	8,8
101	6,8	1	9,5
102	6,7	0,9	9
103	6,6	1	9
104	7,1	0,9	8,5
105	7,8	0,8	9,9
106	7	0,8	6,7

107	7,4	0,9	8,2
108	6,9	0,9	8,4
109	8,1	0,9	9,7
110	7,2	0,8	7,7
111	7,5	0,8	9,1
112	6,9	0,9	6,3
113	7,7	0,8	7,7
114	7,2	0,9	6,5
115	8,2	0,8	8,1
118	8,2	1	7,7
124	8,4	0,9	7,9
130	7,9	1	7,1
141	8,2	0,9	7,6
149	8,1	0,9	7,6
173	8,6	0,8	8,1
178	8,3	0,8	7,5
190	7,9	0,9	8,7
198	7,9	0,8	8,5
201	7,5	0,9	8,2
202	7,7	0,9	8,1
209	7,6	0,9	8,7
210	7,8	0,8	8,1
213	7,9	0,8	9,1
217	7,4	0,9	9,2
218	7,6	0,9	9,4
219	7,3	0,8	9
220	7,6	0,8	9,2
221	7,5	0,9	8,9
259	6,7	0,9	8,3
264	7,7	1	8,1
265	7,9	1	9,1

266	8,1	0,7	9,5
267	8	0,9	8,8
268	8	1	8,8
269	7,5	1,1	8,2
270	6,6	0,7	7,1
271	8,2	1	30%-ное ингибирование при 1 мкМ
272	8	1	6,1
273	6,4	0,5	7,1
274	7,6	1,0	8,6
275	7,3	1	8,8
276	7,4	1	8,7
277	7,5	0,9	10
278	8,4	1,0	9,4
279	6,5	0,9	8,1
280	8,3	1,2	9,1
281	7,5	0,8	8,8
282	7,3	1	7,7
283	7,1	1,1	8,9
284	7,9	0,9	8,7
285	7,8	1	8,4

NV* = неактивный вплоть до максимальной концентрации 3,2 мкМ тестируемого соединения.

Следующую экспериментальную процедуру использовали для измерения бета-2 % эффекта при 1 мкМ для соединений из примеров 116-263.

Продукция адренергического β 2-опосредованного cAMP

Получение клеток

Клетки H292 выращивают в 225ст2 флаконы в инкубаторе при 37°C, 5% CO₂ в среде RPMI, содержащие 10% (об./об.) FBS (сыворотка плодов коровы) и 2 мМ L-глутамина.

Экспериментальный способ

Соединения получали путем первоначального первого разведения в DMSO с получением 1 мМ исходной концентрации. Это затем разбавляли 1 к 10 от исходной концентрации (10 мкл исходного соединения +90 мкл DMSO) с получением 0,1 мМ соединения.

Планшет для добавления соединений готовили путем дополнительного разведения 1 к 25 в буфере для анализа (HBSS раствор, содержащий 10 мМ HEPES, pH 7,4 и 5 мМ глюкозы), содержащем 4% диметилсульфоксида. Конечная концентрация соединения в анализе составляет 1 мкМ.

Прикрепившиеся клетки H292 удаляют из флаконов для тканевых культур путем обработки раствором Accutase™ для открепления клеток в течение 15 мин. Флаконы инкубируют в течение 15 мин во влажном инкубаторе при 37°C, 5% CO₂. Открепившиеся клетки ресуспендируют в среде RPMI (содержащей 10% (об./об.) FBS и 2 мМ L-глутамина) в концентрации $0,1 \times 10^6$ клеток на мл. 10000 клеток в 100 мкл добавляют в каждую лунку 96-луночного планшета для обработанной тканевой культуры и клетки инкубируют в течение ночи во влажном инкубаторе при 37°C, 5% CO₂. Культуральную среду удаляют и клетки дважды промывают 100 мкл буфера для анализа и заменяют 50 мкл буфера для анализа (HBSS раствор, содержащий 10 мМ HEPES, pH 7,4 и 5 мМ глюкозы). Клетки оставляют в состоянии покоя при комнатной температуре в течение 20 мин, после чего добавляют 25 мкл ролипрама (1,2 мМ, изготовленный в буфере для анализа). Клетки инкубируют с ролипрамом в течение 10 мин, после чего добавляют 25 мкл тестируемые соединения и клетки инкубируют в течение 60 мин при комнатной температуре. Конечная концентрация ролипрама в анализе составляет 300 мкМ, и конечная концентрация носителя составляет 1% (об./об.) диметилсульфоксида. Реакцию останавливают путем удаления супернатантов, промывки один раз 100 мкл буфера для анализа и замены на 50 мкл буфера для лизиса. Клеточный монослой

замораживают при -80°C в течение 30 мин (или в течение ночи).

AlphaScreen™ детекция cAMP

Концентрацию cAMP (циклический аденозин монофосфат) в клеточном лизате определяют с использованием AlphaScreen™ методологии. Планшет с замороженными клетками оттаивают в течение 20 мин на планшетном шейкере, затем 10 мкл клеточного лизата переносят в 96-луночный белый планшет. В каждую лунку добавляют 40 мкл смешанных гранул для AlphaScreen™ детекции (содержащих равные объемы донорных гранул (предварительно инкубированных с биотинилированным с AMP в темноте в течение 30 мин) и акцепторных гранул, и планшет инкубируют при комнатной температуре в течение 3 ч в темноте. Сигнал AlphaScreen™ измеряют с использованием спектрофотометра EnVision (Perkin-Elmer Inc.) с установками, рекомендованными изготовителем. Концентрацию cAMP, продуцируемого на лунку, вычисляли со ссылкой на стандартную кривую cAMP, определенную в одном и том же эксперименте и выраженную в виде процента от максимального ответа, полученного $1\text{E-}07\text{M}$ формотеролом.

Следующую экспериментальную процедуру использовали для определения M_3 % ингибирования при 1 мкМ соединений из примеров 116-263.

Анализ связывания мускариновых 3 рецепторов

Активность (% ингибирования специфического связывания) соединений в отношении M_3 -рецептора определяют по конкурентному связыванию $[^3\text{H}]\text{N}$ -метилскополамина (NMS) с мембранами клеток CHO-K1 (яичник китайского хомячка), экспрессирующих мускариновый ацетилхолиновый M_3 -рецептор человека ($\text{M}_3\text{-ACh}$), в формате анализа сцинтилляционной близости (SPA).

SPA гранулы предварительно покрывают мембранами и затем инкубируют в концентрации 2 мг гранул на лунку с 1 мкМ соединения по изобретению, $[^3\text{H}]\text{NMS}$ при 0,1 нМ, четверти K_d (экспериментально определенная константа диссоциации) и буфера для анализа (20 мМ HEPES, pH 7,4, содержащий 5 мМ MgCl_2). Анализ осуществляют в конечном объеме 200 мкл, в присутствии 1% (об./об.) диметилсульфоксида (DMSO). Суммарное связывание $[^3\text{H}]\text{NMS}$ определяют в отсутствие конкурирующего соединения, а неспецифическое связывание $[^3\text{H}]\text{NMS}$ определяют в присутствии 1 мкМ атропина. Планшеты инкубируют в течение 16 ч при комнатной температуре и затем считывают на Wallac Microbeta, используя нормализованный ^3H протокол. Определяют активность соединения при 1 мкМ, определенную как % ингибирования специфического связывания $[^3\text{H}]\text{-NMS}$.

Пример №	M_3 (% ингибирования при 1 мкМ)	β_2 (% эффекта при 1 мкМ)
116	3	111
117	22	101
118	95	101
119	60	100

120	82	101
121	28	85
122	86	82
123	62	97
124	97	100
125	52	97
126	50	98
127	78	97
128	14	112
129	20	90
130	90	109
131	41	95
132	85	92
133	56	110
134	4	116
135	1	106
136	26	111
137	13	112
138	27	92
139	34	101
140	76	109
141	91	105
142	-3	100
143	2	108
144	35	101
145	7	53
146	41	96
147	66	102
148	4	104
149	92	113
150	91	100
151	71	98
152	13	110

153	67	98
154	28	102
155	4	101
156	3	106
157	13	102
158	72	95
159	3	90
160	5	91
161	42	87
162	8	91
163	25	95
164	35	99
165	11	89
166	69	95
167	8	100
168	29	95
169	-2	92
170	42	102
171	11	86
172	19	98
173	99	93
174	41	89
175	3	94
176	16	87
177	1	78
178	89	94
179	66	95
180	51	92
181	10	86
182	16	88
183	97	91
184	96	89
185	95	81

186	95	86
187	84	92
188	96	93
189	96	93
190	99	77
191	94	82
192	96	88
193	99	91
194	85	92
195	88	86
196	95	89
197	97	78
198	99	82
199	91	91
200	70	92
201	98	105
202	99	98
203	94	99
204	97	101
205	91	85
206	95	95
207	94	101
208	88	98
209	99	84
210	95	92
211	68	91
212	88	93
213	99	87
214	91	82
215	94	89
216	90	88
217	100	103
218	100	95

219	99	92
220	100	109
221	99	93
222	91	87
223	56	87
224	70	89
225	60	74
226	53	76
227	48	80
228	22	67
229	67	83
230	31	70
231	91	53
232	56	83
233	51	82
234	80	78
235	29	97
236	30	73
237	46	62
238	57	73
239	90	76
240	34	92
241	11	85
242	83	43
243	78	84
244	48	60
245	51	76
246	38	72
247	60	75
248	44	70
249	31	76
250	91	77
251	51	68
252	10	88
253	35	73
254	92	71
255	32	66
256	38	76
257	36	56
258	96	55
259	99	68
260	93	56
261	90	70
262	82	69
263	37	74

Описание графических материалов

Фиг. 1 - картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для ди(1S)-(+)-10-камфорсульфоновокислой соли, модификация А - пример 47В.

Фиг. 2 - картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для фумаратной соли, модификация А - пример 47С.

Фиг. 3 - картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для фумаратной соли, модификация В - пример 47D.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, выбранное из

дитрифторацетата (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(4-(2-(4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-диаза Spiro[5.5]ундекан-9-ил)этокси)бензиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она;

дитрифторацетата (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(9-(4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-диаза Spiro[5.5]ундекан-9-ил)нониламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она;

дигидрохлорида (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(4-(2-(4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-диаза Spiro[5.5]ундекан-9-ил)этокси)фенетиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она;

дитрифторацетата (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(2-(5-(2-(4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-диаза Spiro[5.5]ундекан-9-ил)этил)тиофен-2-ил)этиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она;

дитрифторацетата (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(4-(2-(4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-диаза Spiro[5.5]ундекан-9-ил)этил)фенетиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она;

дитрифторацетата (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(3-((4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-диаза Spiro[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она;

дитрифторацетата (R)-8-гидрокси-5-(1-гидрокси-2-(3-((4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-диаза Spiro[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)хинолин-2(1H)-она;

дитрифторацетата (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(4-(3-(4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-диаза Spiro[5.5]ундекан-9-ил)пропокси)бензиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она;

дитрифторацетата (R)-8-гидрокси-5-(1-гидрокси-2-(3-((4-(5-метилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-диаза Spiro[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)хинолин-2(1H)-она;

дитрифторацетата (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(3-(2-(4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-диаза Spiro[5.5]ундекан-9-ил)этокси)бензиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она;

дитрифторацетата 5-гидрокси-8-(1-гидрокси-2-(3-((4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-диаза Spiro[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-она и его изомеров;

дитрифторацетата (R)-5-(2-(3-((4-(5-этилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-диаза Spiro[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-она;

дитрифторацетата (R)-8-гидрокси-5-(1-гидрокси-2-(2-(5-((4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-диаза Spiro[5.5]ундекан-9-ил)метил)тиофен-2-ил)этиламино)этил)хинолин-2(1H)-она;

трифторацетата (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(3-((4-(5-метилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-диаза Spiro[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она;

дитрифторацетата (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(4-((4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-диаза Spiro[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она;

дитрифторацетата (R)-8-гидрокси-5-(1-гидрокси-2-(4-((4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-диаза Spiro[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)хинолин-2(1H)-она;

дитрифторацетата (R)-7-(2-(2,5-диметил-4-(2-(4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-диаза Spiro[5.5]ундекан-9-ил)этокси)бензиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она;

дитрифторацетата (R)-7-(2-(3-фтор-5-(4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-диаза Spiro[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она;

дитрифторацетата (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(3-(2-(4-(5-метилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-диаза Spiro[5.5]ундекан-9-ил)этил)бензиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она;

дитрифторацетата (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-((5-(2-(4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-диаза Spiro[5.5]ундекан-9-ил)этил)тиофен-2-ил)метиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она;

дитрифторацетата (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(3-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-диаза Spiro[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она;

дитрифторацетата (R)-8-гидрокси-5-(1-гидрокси-2-(3-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-диаза Spiro[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)хинолин-2(1H)-она;

дитрифторацетата (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(3-(2-(4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-диаза Spiro[5.5]ундекан-9-ил)этокси)фенетиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она;

дитрифторацетата (R)-8-гидрокси-5-(1-гидрокси-2-(3-((4-(2-(трифторметил)тиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-диаза Spiro[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)хинолин-2(1H)-она;

дитрифторацетата (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(3-((4-(2-(трифторметил)тиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-диаза Spiro[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она;

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

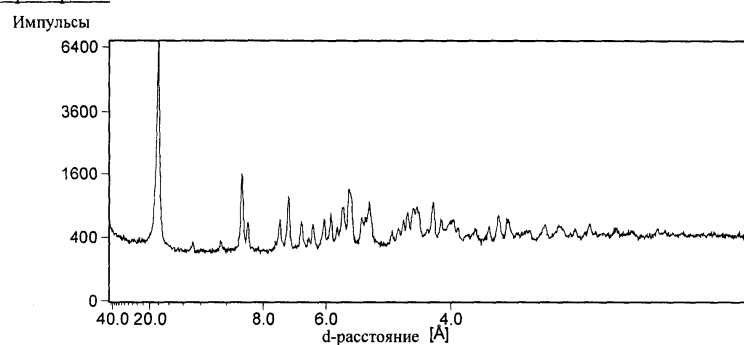
[illegible]

[illegible]

- дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она;
- дитрифторацетата (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(3-((4-(5-изопропилтиофен-2-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она;
- дитрифторацетата (R)-7-(2-(2,3-дифтор-4-(2-(4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)этокси)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она;
- дитрифторацетата (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(5-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-2-(трифторметил)фенетиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она;
- дитрифторацетата (R)-7-(2-(3-((2,2-диметил-4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она;
- дитрифторацетата (R)-5-(2-(3-((4-(5-этилтиофен-3-карбонил)-2,2-диметил-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-она;
- дитрифторацетата (R)-8-гидрокси-5-(1-гидрокси-2-(5-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-2-(трифторметил)фенетиламино)этил)хинолин-2(1H)-она;
- дитрифторацетата (R)-8-гидрокси-5-(1-гидрокси-2-(3-((4-(2-(пентан-3-ил)тиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)этил)хинолин-2(1H)-она;
- дитрифторацетата (R)-8-гидрокси-5-(1-гидрокси-2-(1-(3-((4-(5-изопропилтиофен-3-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенил)-2-метилпропан-2-иламино)этил)хинолин-2(1H)-она;
- дитрифторацетата 8-гидрокси-5-((R)-1-гидрокси-2-((R)-1-(3-((4-(5-изопропилтиофен-3-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенил)пропан-2-иламино)этил)хинолин-2(1H)-она;
- дитрифторацетата (R)-N-циклогексил-N-(2-(2-гидрокси-2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]тиазол-7-ил)этиламино)этил)-3-(3-((4-(2-метилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенэтокси)пропанамида;
- дитрифторацетата (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(2-(4-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)тиофен-2-ил)этиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она;
- формиата (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(9-(4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-3,3-диметилнониламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она;
- формиата (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(10-(4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)декан-2-иламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она;
- формиата (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(4-(3-(4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)пропилтио)бутиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она;
- формиата 4-гидрокси-7-((1R)-1-гидрокси-2-(4-(3-(4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)пропилсульфинил)бутиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она;
- формиата 4-гидрокси-7-((1R)-1-гидрокси-2-(9-(4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-2-метилнониламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она;
- формиата (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(7-(4-(5-изопропилтиофен-3-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)гептиламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она;
- формиата (R)-4-гидрокси-7-(1-гидрокси-2-(9-(4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-4,4-диметилнониламино)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она,
- и его фармацевтически приемлемые соли.
2. Соединение по п.1, представляющее собой 7-(2-(2-фтор-5-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-он или его фармацевтически приемлемую соль.
3. Соединение по п.1, представляющее собой дитрифторацетат (R)-7-(2-(2-фтор-5-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она.
4. Соединение по п.1, представляющее собой ди(1S)-(+)-10-камфорсульфоновокислую соль (R)-7-(2-(2-фтор-5-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она.
5. Соединение по п.1, представляющее собой фумарат (R)-7-(2-(2-фтор-5-((4-(2-изопропилтиазол-4-карбонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетиламино)-1-гидроксиэтил)-4-гидроксибензо[d]тиазол-2(3H)-она.
6. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или фармацевтически приемлемую соль, как они определены в п.1, вместе с фармацевтически приемлемым адьювантом, разбавителем или носителем.
7. Способ получения фармацевтической композиции по п.6, включающий смешивание соединения, как оно определено в п.1, с фармацевтически приемлемым адьювантом, разбавителем или носителем.
8. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как они определены в п.1, для лечения воспалительного заболевания или расстройства.
9. Применение соединения, как оно определено в п.1, в изготовлении лекарственного средства для лечения респираторного заболевания или расстройства.
10. Способ лечения или уменьшения риска воспалительного заболевания или состояния, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения

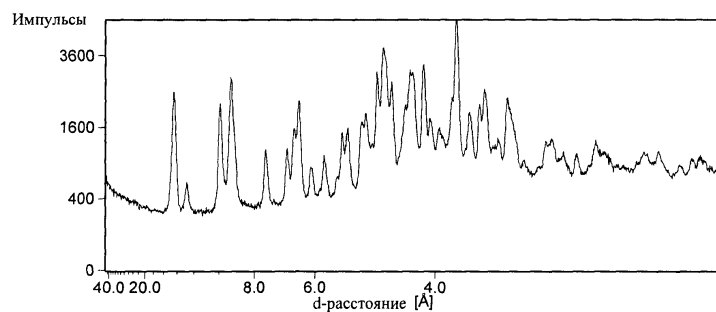
или его фармацевтически приемлемой соли по п. 1.

Картина XRPD для ди(1S)-(+)-10-камфорсульфоновокислой соли, модификация А – Пример 47В



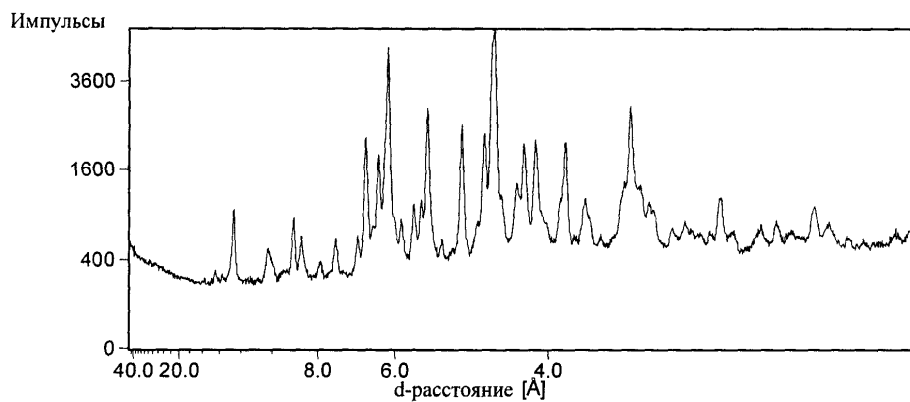
Фиг. 1

Картина XRPD для фумаратной соли, модификация А – Пример 47С



Фиг. 2

Картина XRPD для фумаратной соли, модификация В – Пример 47D



Фиг. 3



Евразийская патентная организация, ЕАПВ
Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2